

**SYNTHESEN
POLYCYCLISCHER VERBINDUNGEN
UND
LANGKETTIGER KETO-CARBONSÄUREN**

Inauguraldissertation

der Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen

zur

Erlangung des Doktorgrades
vorgelegt von

WILLI BAYER

aus

NÜRNBERG

Selbstverlag — Photodruck: Georg Amm, Nürnberg 1959

SYNTHESEN
POLYCYCLISCHER VERBINDUNGEN
UND
LANGKETTIGER KETO-CARBONSÄUREN



Inaugural-Dissertation
der Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen
zur
Erlangung des Doktorgrades
vorgelegt von

W i l l i B a y e r
aus
Nürnberg

Als Dissertation genehmigt
von der
Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Universität Erlangen

Tag der mündlichen Prüfung:

19. Februar 1958

Dekan: Universitätsprofessor Dr. R. F l e i s c h m a n n
Berichterstatter: Privatdozent Dr. E. B u c h t a
Berichterstatter: Universitätsprofessor Dr. G. H e s s e

Herrn Privatdozent Dr. E. B u c h t a,
auf dessen Anregung diese Arbeit zurückgeht,
danke ich herzlich für sein stets erwiesenes
Interesse und für großzügige Unterstützung.

Die vorliegende Arbeit wurde im Institut für
Organische Chemie der Universität Erlangen
in der Zeit von Januar 1956 bis September 1957
ausgeführt.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Meinen lieben Eltern
in Dankbarkeit
gewidmet

INHALTSVERZEICHNIS

=====

Seite

Zusammenfassung

T h e o r e t i s c h e r T e i l

A. <u>Synthesen polycyclischer Verbindungen, ausgehend von Vinyl-(β-carbomethoxy-äthyl)-keton und cyclischen β-Keto-carbonsäureestern</u>	1
1. <u>Synthese neuer substituierter Octalone und Tetrahydro-indanone</u>	1
a) Einleitung	1
b) 10-Carbäthoxy- und 10-Carbomethoxy-$\Delta^{1,9}$-octalon-(2)-essigsäure-(1)	2
c) $\Delta^{1,9}$-Octalon-(2)-essigsäure-(1)	14
d) 8-Carbäthoxy-$\Delta^{4,9}$-tetrahydro-indanon-(5)-essigsäure-(4)	18
e) Lactone aus der Decalin- und Hydrindan-Reihe	25
f) Deutung des Reaktionsverlaufes	30
2. <u>Ein neues Aufbauprinzip für peri-kondensierte aromatische Kohlenwasserstoffe</u>	35
a) Einleitung	35
b) Eine neue Pyrensynthese	36
c) Eine neue Synthese des 3,4-Benzpyrens	47
B. <u>Synthesen langkettiger Keto-carbonsäuren, ausgehend von Vinyl-(ω-carbalkoxy-alkyl)-ketonen und Verbindungen mit aktivierten Wasserstoffatomen</u>	61
1. Einleitung	61
2. 2-Methyl-5-oxo-octan-disäure-(1,8). Ein verallgemeinerungsfähiges Verfahren zur Darstellung langkettiger Keto-dicarbon-säuren	63
3. Verfahren zur Darstellung langkettiger Tri keto-carbon-säuren über Furan-Derivate	66
4. Difunktionelle Addition des Pyrrols an Vinyl-(ω-carbalkoxy-alkyl)-ketone	72

1-Chlor-5-carbomethoxy-pentan-3-on (IV) (als Rohprod.)	76
Vinyl-(β -carbomethoxy-äthyl)-keton (XIII)	78
Vinyl-(γ -carbäthoxy-propyl)-keton (LXIV)	80
1-Diäthylamino-5-carbomethoxy-pentan-3-on (XVIII)	80
Methjodid von XVIII (als Rohprodukt) (XIX)	81
2-Carbomethoxy-cyclohexan-1-on und sein 2,4-Dinitro-phenylhydrazon	81
2-Carbäthoxy-2-(3-oxo-5-carbomethoxy-pentyl)-cyclohexan-1-on (V)	83
Bis-2,4-dinitro-phenylhydrazon von V	84
2-Carbomethoxy-2-(3-oxo-5-carbomethoxy-pentyl)-cyclohexan-1-on (XIV)	85
Bis-2,4-dinitro-phenylhydrazon von XIV	85
2-Carbäthoxy-2-(3-oxo-5-carbomethoxy-pentyl)-cyclopentan-1-on (XXII)	86
Bis-2,4-dinitrophenylhydrazon von XXII	
a) aus XXII	86
b) aus dem 8-Carbäthoxy-9-hydroxy-hydrindanon-(5)-essigsäure-(4)-lacton XXIa	86
10-Carbäthoxy- Δ^9 -octalon-(2)-essigsäure-(1) (VII)	
a) durch Kondensation von 1-Chlor-5-carbomethoxy-pentan-3-on (IV) mit 2-Carbäthoxy-cyclohexan-1-on	87
b) durch Ringschluß aus 2-Carbäthoxy-2-(3-oxo-5-carbomethoxy-pentyl)-cyclohexan-1-on (V)	88
2,4-Dinitro-phenylhydrazon des Methylesters von VII	89
3-Oxo-6-carbäthoxy-5,6-tetramethylen-2,3,4,6,7,8-hexahydro-cinnolin (VIII)	89
10-Carbomethoxy- Δ^9 -octalon-(2)-essigsäure-(1) (XI)	
a) durch Kondensation von 1-Chlor-5-carbomethoxy-pentan-3-on (IV) mit 2-Carbomethoxy-cyclohexan-1-on	90
b) durch Ringschluß aus 2-Carbomethoxy-2-(3-oxo-5-carbomethoxy-pentyl)-cyclohexan-1-on (XIV)	90
2,4-Dinitro-phenylhydrazon des Methylesters von XI	91
3-Oxo-6-carbomethoxy-5,6-tetramethylen-2,3,4,6,7,8-hexahydro-cinnolin (XII)	91

	Seite
8-Carbäthoxy- $\Delta^{4,9}$ -tetrahydro-indanon-(5)-essigsäure-(4) (XX)	91
2,4-Dinitro-phenylhydrazon des Methylesters von XX	92
3-Oxo-6-carbäthoxy-5,6-trimethylen-2,3,4,6,7,8-hexahydro-cinnolin (XXIII)	92
6-Methyl-1,6-dicarbomethoxy-nonandion-(3,7) (XXIII d)	92
Bis-2,4-dinitro-phenylhydrazon von XXIII d	93
10-Carboxy- $\Delta^{1,9}$ -octalon-(2)-essigsäure-(1) (XV)	93
$\Delta^{1,9}$ -Octalon-(2)-essigsäure-(1) (XVI)	94
2,4-Dinitro-phenylhydrazon des Methylesters von XVI	95
8-Carbäthoxy-9-hydroxy-hydrindanon-(5)-essigsäure-(4)-lacton, Isomeres vom Schmp. 138-139° (XXI a)	
a) durch Kondensation von 1-Chlor-5-carbomethoxy-pentan-3-on (IV) mit 2-Carbäthoxy-cyclopentan-1-on	95
b) durch Ringschluß mit konz. Schwefelsäure aus 2-Carbäthoxy-2-(3-oxo-5-carbomethoxy-pentyl)-cyclopentan-1-on (XXII)	96
8-Carbäthoxy-9-hydroxy-hydrindanon-(5)-essigsäure-(4)-lacton, Isomeres vom Schmp. 107-108° (XXI b)	97
10-Carbomethoxy-9-hydroxy-decalon-(2)-essigsäure-(1)-lacton (XXIV)	98
2-Carbäthoxy-2-(3-oxo-5-carbomethoxy-pentyl)-tetralon-(1) (XXXII)	98
3-Oxo-11-carbäthoxy-1,2,3,9,10,11-hexahydro-phenanthren-essigsäure-(4) (XXXIII)	99
2a-Carbäthoxy-5-oxo-7-hydroxy-1,2,2a,3,4,5-hexahydro-pyren (XXXIV)	99
Pyren (XXIX) und sein Pikrat	100
1-Oxo-2-carbomethoxy-2-(3-oxo-5-carbomethoxy-pentyl)-1,2,3,4-tetrahydro-phenanthren (XLV)	102
2a-Carbomethoxy-5-oxo-1,2,2a,3,4,5-hexahydro-chrysen-essigsäure-(6) (XLVI)	103
2,4-Dinitro-phenylhydrazon von XLVI	104
6-Hydroxy-8-oxo-10a-carbomethoxy-1,2,8,9,10,10a-hexahydro-3,4-benzpyren (XLVII)	104
3,4-Benzpyren (XXX) und sein Pikrat	105
1,6,6-Tricarbomethoxy-heptanon-(3) (LIII)	107
2-Methyl-5-oxo-octandisäure-(1,8) (LV)	107

2-Methyl-5-(3-oxo-5-carbomethoxy-pentyl)-furan (LXII)	Seite 108
2-Methyl-5-(3-oxo-6-carbäthoxy-hexyl)-furan (LXV)	108
4,7,10-Trioxo-undecansäure-(1) (LXIII)	109
5,8,11-Trioxo-dodecansäure-(1) (LXVI)	110
2,5-Bis-(3-oxo-5-carbomethoxy-pentyl)-pyrrol (LXX)	111
2,5-Bis-(3-oxo-6-carbäthoxy-hexyl)-pyrrol (LXXI)	112
2,5-Bis-(3-oxo-7-carbomethoxy-heptyl)-pyrrol (LXXII)	112

A n h a n g

UV- und UR-Absorptionsspektren (Anmerkungen)	114
--	-----

UV-Absorptionsspektren:

10-Carbäthoxy- $\Delta^{1,9}$ -octalon-(2)-essigsäure-(1) (VII) (Abb.1)	116
10-Carbomethoxy- $\Delta^{1,9}$ -octalon-(2)-essigsäure-(1) (XI) (Abb.2)	116
10-Carboxy- $\Delta^{1,9}$ -octalon-(2)-essigsäure-(1) (XV) (Abb.3)	117
$\Delta^{1,9}$ -Octalon-(2)-essigsäure-(1) (XVI) (Abb.4)	117
8-Carbäthoxy-9-hydroxy-hydrindanon-(5)-essigsäure-(4)-lactone XXIIa und XXIIb (Abb. 5 u. 6)	118
10-Carbomethoxy-9-hydroxy-decalon-(2)-essigsäure-(1)-lacton (XXIV) (Abb.7)	119
8-Carbäthoxy- $\Delta^{4,9}$ -tetrahydro-indanon-(5)-essigsäure-(4) (XX) (Abb.8)	119
3-Oxo-11-carbäthoxy-1,2,3,9,10,11-hexahydro-phenanthren-essigsäure-(4) (XXXIII) (Abb.9)	120
2a-Carbomethoxy-5-oxo-1,2,2a,3,4,5-hexahydro-chrysen-essigsäure-(6) (XLVI) (Abb.10)	120
2a-Carbäthoxy-5-oxo-7-hydroxy-1,2,2a,3,4,5-hexahydro-pyren (XXXIV) (Abb.11) (einschl. sichtbarem Bereich)	121
6-Hydroxy-8-oxo-10a-carbomethoxy-1,2,8,9,10,10a-hexahydro-3,4-benzpyren (XLVII) (Abb.12) (einschl. sichtbarem Bereich)	121

UR-Absorptionsspektren:

10-Carbomethoxy-9-hydroxy-decalon-(2)-essigsäure-(1)-lacton (XXIV) (Abb.13)	122
8-Carbäthoxy-9-hydroxy-hydrindanon-(5)-essigsäure-(4)-lactone XXIIa und XXIIb (Abb.14 u. 15)	122

2a-Carbäthoxy-5-oxo-7-hydroxy-1,2,2a,3,4,5-hexahydro-
pyren (XXXIV) (Abb.16) 123

6-Hydroxy-8-oxo-10a-carbomethoxy-1,2,8,9,10,10a-hexahydro-
3,4-benzpyren (XLVII) (Abb.17) 123

Übersichtstafeln:

Synthesewege und Derivate der 10-Carbalkoxy- $\Delta^{1,9}$ -octalon-(2)-
essigsäuren-(1) (Tafel 1) 124

Synthesewege und Derivate der 8-Carbäthoxy- $\Delta^{4,9}$ -tetrahydro-
indanon-(5)-essigsäure-(4) (Tafel 2) 125

Synthesen des 3,4-Benzpyrens unter dem Gesichtspunkt
der Ringkombination (Tafel 3) 126

Literaturverzeichnis 127

Zusammenfassung

=====

1. Die Synthese neuer substituierter Octalone und Tetrahydro-indanone, welche zum Aufbau steroidartiger Verbindungen geeignet sind, wird beschrieben.

Durch Anlagerung von Bernsteinsäure-methylester-chlorid an Äthylen wird das 1-Chlor-5-carbomethoxy-pentan-3-on erhalten, welches bei der Kondensation mit 2-Carbäthoxy-cyclohexanon-(1) unmittelbar die 10-Carbäthoxy- $\Delta^{1,9}$ -octalon-(2)-essigsäure-(1) liefert. Die Struktur dieser Verbindung wird insbesondere durch Vergleich mit der auf demselben Wege synthetisierten 10-Carbomethoxy-Verbindung sowie durch das UV-Absorptionsspektrum sichergestellt.

Die analoge Kondensationsreaktion mit 2-Carbäthoxy-cyclopentan-3-on liefert statt der erwarteten 8-Carbäthoxy- $\Delta^{4,9}$ -tetrahydro-indanon-(5)-essigsäure-(4) das dieser Säure isomere 8-Carbäthoxy-9-hydroxy-hydrindanon-(5)-essigsäure-(4)-lacton (in zwei stereo-isomeren Formen isoliert). Dadurch wird ein experimenteller Hinweis auf den Reaktionsverlauf gegeben, der in seinem wesentlichen Teil als intramolekulare Stobbe-Kondensation gedeutet wird. Das eine Isomere der erwähnten γ -Lactone wird noch auf einem anderen Weg hergestellt, auf dem auch das entsprechende Ringhomologe, das 10-Carbomethoxy-9-hydroxy-decalon-(2)-essigsäure-(1)-lacton, zugänglich ist. Die UV- und UR-Absorptionsspektren der drei Lactone werden untersucht.

Durch Abspaltung von Chlorwasserstoff aus dem 1-Chlor-5-carbomethoxy-pentan-3-on wird das Vinyl-(β -carbomethoxy-äthyl)-keton gut zugänglich gemacht. Durch Michael-Addition der oben genannten cyclischen β -Keto-carbonsäureester an diese Vinylkomponente erhält man Diketo-dicarbonsäureester, welche durch Ringschluß in die obigen 10-Carbalkoxy- $\Delta^{1,9}$ -octalon-(2)-essigsäuren-(1) übergeführt werden. Auf diesem Wege wird nun auch die 8-Carbäthoxy- $\Delta^{4,9}$ -tetrahydro-indanon-

(5)-essigsäure-(4) zugänglich gemacht, deren Struktur insbesondere durch das UV-Absorptionsspektrum gesichert wird.

Die Entfernung der angulären Carbalkoxygruppe wird am Beispiel der 10-Carbäthoxy- $\Delta^{1,9}$ -octalon-(2)-essigsäure-(1) durchgeführt: Über die 10-Carboxy- $\Delta^{1,9}$ -octalon-(2)-essigsäure-(1) wird die $\Delta^{1,9}$ -Octalon-(2)-essigsäure-(1) erhalten; die UV-Absorptionsspektren beider Verbindungen stimmen mit ihrer Struktur überein.

2. Ausgehend von den Methoden, die vorstehend für die Synthese bicyclischer Verbindungen beschrieben wurden, wird ein neues Aufbauprinzip für peri-kondensierte aromatische Kohlenwasserstoffe ausgearbeitet. Als Beispiele werden eine neue Synthese des Pyrens und des krebserregenden 3,4-Benzpyrens ausgeführt.

Durch Michael-Addition geeigneter bi- bzw. tricyclischer β -Keto-carbonsäureester an das Vinyl-(β -carbomethoxy-äthyl)-keton werden Diketo-dicarbonsäureester erhalten, aus denen durch Ringschluß ungesättigte Keto-carbonsäuren entstehen. Ein zweiter Ringschluß, der durch die Essigsäure-Gruppierung ermöglicht wird, liefert Phenolkörper, aus denen bereits das Grundgerüst des Pyrens bzw. 3,4-Benzpyrens zugrundeliegt. Die Überführung in diese tetra- bzw. pentacyclischen Kohlenwasserstoffe erfolgt durch Zinkstaubdestillation; hierzu wird eine Modifikation ausgearbeitet, welche gestattet, die Zinkstaubdestillation auch auf solche nichtflüchtigen, sauerstoffreichen, bei höherer Temperatur zersetzlichen Ausgangssubstanzen in größerem Maßstab anzuwenden. Zur Sicherung der Struktur der bei den beiden Synthesen auftretenden Zwischenstufen werden weitgehend die Absorptionsspektren im Ultravioletten (bzw. Sichtbaren) und im Ultraroten herangezogen.

3. Die allgemeine Verwendbarkeit der Vinyl-(ω -carbalkoxy-alkyl)-ketone zur Darstellung langkettiger Keto-carbonsäuren verschiedenster Art wird gezeigt. Die neuen Synthesewege werden an typischen Beispielen durchgeführt.

Durch Michael-Addition von Methyl-malonsäurediäthylester an das Vinyl-(β -carbomethoxy-äthyl)-keton, Verseifung und Decarboxylierung des erhaltenen 1,6,6-Tricarbomethoxyheptanons-(3) wird die präparativ bisher nicht zugängliche 2-Methyl-5-oxo-octandisäure-(1,8) in guter Ausbeute dargestellt. Diese Methode stellt in ihrer Verallgemeinerung einen einfachen Weg in die Reihe der α -substituierten, langkettigen δ -Keto- α,ω -dicarbonsäuren bzw. der durch Reduktion daraus erhältlichen substituierten Dicarbonsäuren dar.

Durch Addition des 2-Methylfurans an das Vinyl-(β -carbomethoxy-äthyl)-keton bzw. an das Vinyl-(γ -carbäthoxy-propyl)-keton werden neue 2,5-disubstituierte Furanerivate erhalten, die durch hydrolytische Aufspaltung des Furanrings unter gleichzeitiger Verseifung der Estergruppe die noch nicht beschriebene 4,7,10-Trioxo-undecansäure-(1) bzw. 5,8,11-Trioxo-dodecansäure-(1) in guter Ausbeute liefern. Damit ist ein Weg zu langkettigen Triketo-carbonsäuren gegeben. Weitere Möglichkeiten sowie Grenzen dieses Verfahrens werden auf Grund theoretischer Überlegungen und orientierender Versuche diskutiert.

Die difunktionelle Addition des Pyrrols an das Vinyl-(β -carbomethoxy-äthyl)-keton, Vinyl-(γ -carbäthoxy-propyl)-keton bzw. Vinyl-(δ -carbomethoxy-butyl)-keton führt zu neuen 2,5-disubstituierten Pyrrol-Derivaten, die als Ausgangssubstanzen für besonders langkettige Tetraketo-dicarbonsäuren bzw. für die zugrunde liegenden Dicarbonsäuren geeignet erscheinen.

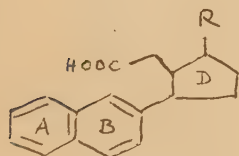
Theoretischer Teil

A. Synthesen polycyclischer Verbindungen, ausgehend von Vinyl-(β -carbomethoxy-äthyl)-keton und cyclischen β -Keto-carbonsäureestern

1. Synthese neuer substituierter Octalone und Tetrahydroindanone

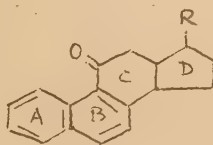
a) Einleitung

Bei ihren Versuchen zur Synthese von Steroiden haben E.BUCHTA und Mitarbb.¹⁾ eine Anzahl von Verbindungen beschrieben, bei denen die Ringe A, B und D des Steranskeletts vorliegen. Die Möglichkeit zur Schließung des Ringes C war dabei durch vorhandene funktionelle Gruppen gegeben. Besonders seien hier die 2- β -Naphthyl-cyclopentan-essigsäure-(1) (Ia) sowie die entsprechende Methyl-Verbindung (Ib) erwähnt, die von E.BUCHTA und H. ZIENER^{1g)} leicht zugänglich gemacht und durch Ringschluß in das 4-Oxo-1,2,3,4-tetrahydro-1,2-cyclopenteno-phenanthren (IIa) bzw. in IIb übergeführt wurden. Der Ringschluß zum Ring C erfolgte dabei also über eine Essigsäure-Gruppierung.



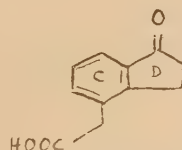
Ia: R = H

Ib: R = CH₃



IIa: R = H

IIb: R = CH₃



III

Eine andere Möglichkeit, zu dem 1,2-Cyclopenteno-phenanthren-Gerüst zu gelangen, wurde von E.BUCHTA und H.GEISTBECK^{1h)} durch die Synthese der Hydrindon-(1)-essigsäure-(4) (III) aufgezeigt. Im Gegensatz zu allen oben erwähnten Arbeiten wird hierbei jedoch von der Ringkombination C/D ausgegangen; wie bei dem zuletzt angegebenen Weg ermöglicht aber auch hier eine Essigsäure-Gruppierung die Weiterführung der Synthese, in diesem Falle Angliederung der Ringe A und B.

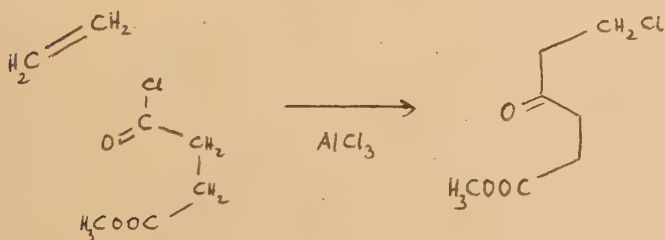
Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurde die Synthese von Verbindungen angestrebt, welche-ähnlich der Verbindung III - die Ringe C und D des Steran- bzw. D-Homo-Steranskeletts sowie eine Essigsäure-Gruppierung enthalten. In Nachbarschaft zur Essigsäure-Gruppe sollte sich jedoch eine Ketogruppe befinden, welche die Angliederung des Ringes A nach bekannten Methoden (z.B. Grignard-Synthese) ermöglichen würde. Über die Essigsäure-Gruppierung ließe sich dann der Ring B schließen, wie dies analog bei Ia und Ib mit dem Ring C geschehen war.

b) 10-Carbäthoxy- und 10-Carbomethoxy- $\Delta^{1,9}$ -octalon-(2)-essigsäure-(1)

Als Ausgangsmaterial für die zunächst in Angriff genommene Synthese von Verbindungen mit der Ringkombination C/D der D-Homo-steroiden schien das leicht zugängliche 2-Carbäthoxy-cyclohexanon-(1)²⁾ geeignet, das somit als Ring D der D-Homo-steroiden vorgegeben wird. Der Ring C sollte nun daran durch Kondensation mit 1-Chlor-5-carbomethoxy-pentanon-(3) (IV) und nachfolgende Cyclisierung

angegliedert werden. Die Carbäthoxygruppe des cyclischen Keto-carbonsäureesters käme dabei an die Verknüpfungsstelle der Ringe C und D zu stehen und ließe die Möglichkeit einer Umwandlung in die anguläre Methylgruppe der Steroide nach bekannten Methoden ³⁾ offen.

Das benötigte 1-Chlor-5-carbomethoxy-pentanon-(3) (IV) ist in der Literatur noch nicht beschrieben. Nach einem Verfahren, das auf S. KRAPIWIN ⁴⁾ zurückgeht und in neuerer Zeit vor allem von E.M. Mc MAHON und Mitarbb. ⁵⁾ sowie von R.B. WOODWARD und Mitarbb. ⁶⁾ ausgearbeitet wurde, lassen sich 1,3-Chlorketone durch Anlagerung einfacher Säurechloride (z.B. Propionylchlorid) an Äthylen mittels Aluminiumchlorid gewinnen. Durch Übertragung dieser Methode auf Säurechloride von Dicarbonsäuremonoestern sind auch Verbindungen vom Typ des von uns benötigten Chlorketons (IV) zugänglich; so haben M.W. BULLOCK und Mitarbb. ⁷⁾ erstmals das Adipinsäure-äthylester-chlorid und K. MITSCHER und Mitarbb. ⁸⁾ das Glutarsäure-äthylester-chlorid verwendet. Wir benötigten für unsere Versuche das nächstniedere Homologe in der Reihe dieser Chlor-keto-carbonsäureester und gingen deshalb von dem verhältnismäßig leicht zugänglichen Bernsteinsäure-methylester-chlorid ⁹⁾ aus. Dieses wurde an Äthylen unter dem Einfluß von wasserfreiem Aluminiumchlorid und unter Verwendung von Chloroform als Lösungsmittel angelagert:

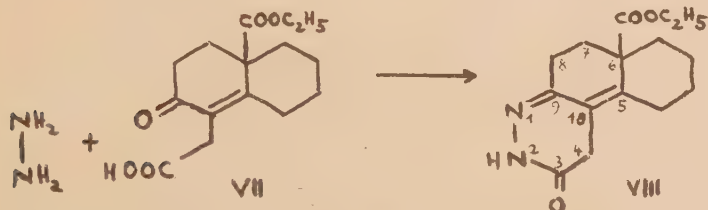


Bei einer größeren Zahl von Ansätzen, bei denen zunächst mit der 2,7-fachen molaren Menge an Aluminiumchlorid (bezogen auf Bernsteinsäure-methylester-chlorid) und und bei einer Temperatur von $30 - 35^{\circ}$ (entsprechend etwa den von K.MIESCHER und Mitarbb.⁸⁾ angegebenen Bedingungen) gearbeitet wurde, trennte sich das Reaktionsprodukt nach der Aufarbeitung und restlosen Entfernung des Lösungsmittels in zwei Schichten, von denen die spezifisch schwerere aus dem rohen Chlorketon bestand. Aus der spezifisch leichteren Schicht konnte kein einheitlicher Stoff isoliert werden; vielmehr stieg bei der Destillation i. Hochvak. die Siedetemperatur kontinuierlich von 47 bis $160^{\circ}/0,05$ Torr, wobei nach Abbruch der Destillation noch eine beträchtliche Menge eines dickflüssigen Rückstands verblieb. Die in mehreren Siedebereichen aufgefangenen Fraktionen stellen dünn- bis dickflüssige Öle dar, die sämtlich in Wasser und Methanol unlöslich, in Benzol und ähnlichen Solventen dagegen leicht löslich sind und mit stark rußender Flamme brennen. Die Dichte aller Fraktionen war geringer als 1. Die Eigenschaften dieses Produktes sowie seine Entstehungsweise legen den Schluß nahe, daß es sich um Polymerisationsprodukte des Äthylens handelt, die evtl. zum Teil durch Chlor substituiert sind. In der Tat hatte S.KRAPIWIK⁴⁾ bei Durchführung ähnlicher Reaktionen als Nebenprodukte halogensubstituierte, gesättigte Kohlenwasserstoffe der Reihe $C_nH_{2n+1}X$ isolieren können. Das Volumen des Nebenproduktes war etwa gleich dem des Hauptproduktes, konnte aber durch systematische Änderung der Reaktionsbedingungen auf ein Minimum herabgedrückt werden: Bei Anwendung des Aluminiumchlorids im Molverhältnis 2:1 (das ist die theoretische Menge, die zur Bildung des Komplexes mit dem Halbesterechlorid benötigt wird) und Zugabe einer katalytischen

Menge AlCl_3 vor Einleiten des Äthylens, sowie erniedrigter Reaktionstemperatur ($20-23^\circ$) bleibt die geringe Menge des entstandenen Nebenproduktes meist im rohen Chlorketon gelöst, ohne sich abzuscheiden. Da eine vollständige Trennung durch Destillation wegen des kontinuierlich steigenden Siedepunktes des Nebenproduktes von vornherein nicht zu erwarten war und überdies bei der Destillation i. Hochvak. stets eine starke HCl -Abspaltung eintrat, die auch von den schweizerischen Autoren ⁸⁾ bei dem homologen Chlor-keto-carbonsäureester beobachtet worden war, mußte nach einer Reinigungsmethode unter mildesten Bedingungen gesucht werden. Es wurde schließlich gefunden, daß sich das Nebenprodukt mittels Petroläther praktisch vollkommen aus dem rohen 1-Chlor-5-carbomethoxy-pentan-3) (IV) extrahieren läßt. Man erhält so in etwa 80-proz. Ausbeute (bezogen auf Bernsteinsäure-methylester-chlorid) ein Produkt, das sich als genügend rein für die nachfolgenden Kondensationsreaktionen erwies.

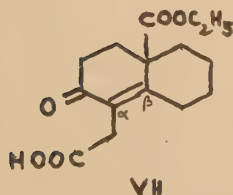
Die Kondensation von IV mit der Natriumverbindung des 2-Carbäthoxy-cyclohexanon-(1) wurde in absol. Äthanol vorgenommen. Es war zumindest eine Kondensation zum Diketo-dicarbonsäureester V unter Austritt von Natrium-chlorid zu erwarten. Bei der Aufarbeitung konnte indessen außer nicht umgesetztem 2-Carbäthoxy-cyclohexanon-(1) keine Neutralsubstanz isoliert werden. Die wäßrige, alkalische Phase lieferte jedoch beim Ansäuern eine farblose, kristalline Verbindung, welche nach dem Umkristallisieren aus Äther bei $98-99^\circ$ schmolz und sich in kalter verd. Sodalösung löste. Auf Grund der Analyseergebnisse schrieben wir dieser Verbindung die Konstitution einer 10-Carbäthoxy- $\Delta^{1,9}$ -octalon-(2)-essigsäure-(1) (VII) zu, die durch die weiteren Untersuchungen

Hydrazinhydrat. Schon nach kurzem Erhitzen der Komponenten miteinander bildet sich ein dicker Brei von farblosen, glitzernden Kristallen, die nach dem Umkristallisieren aus wäßrigem Äthanol bei 187 - 188° schmelzen. Die Analyse stimmt auf das erwartete 3-Oxo-6-carbäthoxy-5,6-tetramethylen-2,3,4,6,7,8-hexahydro-cinnolin (VIII):



Diese Verbindung erscheint besonders geeignet zur Charakterisierung von VII, da sie leicht herzustellen und zu reinigen ist unter Bedingungen, die Veresterung und Umesterung von vornherein ausschließen.

Der Nachweis, daß die Verbindung VII ein α , β -ungesättigtes Keton ist, wurde durch das UV-Absorptionsspektrum (s. Abb. 1) erbracht. Die Absorption der äthanolischen Lösung zeigt ein ausgeprägtes Maximum bei 244,5 m μ ($\log \epsilon = 4,26$). Zwei Nebenmaxima bei 295 und 310 m μ ($\log \epsilon \sim 1,8$) sind der einfachen Carbonylfunktion zuzuordnen. Alle diese Werte stimmen mit den Angaben in der Literatur ¹⁰⁾ überein. Vor allem wurde die Lage des Absorptionsmaximums nach einem Verfahren vorausberechnet, das auf R.B. WOODWARD ^{10b, c)} zurückgeht und von L.K. EVANS und A.E. GILLAM ¹¹⁾ unter verschiedener Bewertung von Substituenten in α - bzw. β -Stellung angewandt wird ¹²⁾:

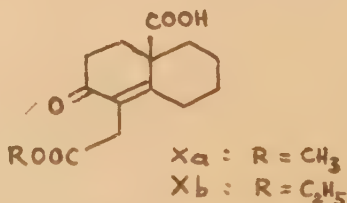
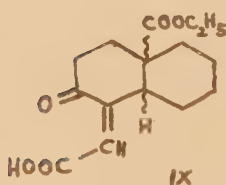


Grundsystem:	215
1 Subst. in α :	10
2 Subst. in β :	24

Berechnet: $\lambda_{\max} = 249$ [m μ]
 Gefunden: $\lambda_{\max}^{\text{Äthanol}} = 244,5$ [m μ]

Der gefundene Wert liegt also durchaus innerhalb der Fehlergrenzen solcher Berechnungen ^{10 d)}. Der Einfluß des Lösungsmittels wird durch die obige Berechnung nicht berücksichtigt, doch kann er eine Verschiebung des Absorptionsmaximums hervorrufen, die größer ist als die Abweichung des oben gefundenen Wertes vom berechneten ^{10a)}.

Diese gute Übereinstimmung der Lage des Absorptionsmaximums mit dem nach der Regel von WOODWARD zu erwartenden Wert schließt gleichzeitig eine exocyclische Lage der Doppelbindung (IX) aus. Zwar ist die Verbindung IX ebenfalls ein α, β -ungesättigtes Keton, doch ist darüber hinaus die Doppelbindung auch mit der Carboxyl-Gruppe konjugiert, was sich in einer beträchtlichen Verschiebung des Absorptionsmaximums äußern würde.

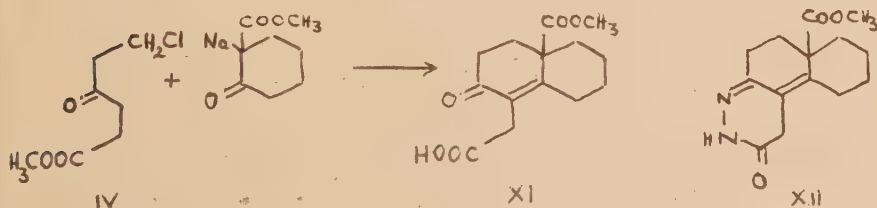


Nun blieb schließlich noch zu beweisen, daß sich in der 10-Stellung der Verbindung VII tatsächlich eine Carbäthoxygruppe befindet. Es wäre nämlich auch der Fall denkbar, daß der Essigsäure-Rest verestert und die anguläre Carboxylgruppe frei vorliegt (Xa). Obwohl anzunehmen ist, daß der Äthylester einer solchen angulären Carboxylgruppe bedeutend schwerer verseifbar ist als der Methylester einer monosubstituierten Essigsäure, so war doch auch in dieser Hinsicht ein eindeutiger Beweis für die Konstitution VII zu erbringen, zumal alle bisher angeführten Beweise (mit Ausnahme der Bildung des Cinnolin-Derivates VIII) ebensogut für eine Verbindung der Konstitution X sprechen, die im Falle einer durchaus möglichen Umesterung (Xb) sogar isomer mit VII wäre.

Dieser Beweis wurde auf indirektem Wege geführt:

1-Chlor-5-carbomethoxy-pentan-3-on (IV) wurde mit 2-Carbomethoxy-cyclohexanon-(1) unter denselben Bedingungen wie bei Verwendung von 2-Carbäthoxy-cyclohexanon-(1) kondensiert, jedoch in absolutem Methanol statt Äthanol. Damit war auch jede Möglichkeit einer Umesterung ausgeschlossen, da jetzt nur noch Carbomethoxygruppen vorlagen. Es wurde eine Säure vom Schmp. 102-103° erhalten. Wegen des geringen Unterschiedes zum Schmp. der Verbindung VII wurde ein Mischschmp. ausgeführt, der eine Depression von etwa 20° ergab. Damit ist die Verschiedenheit der beiden Verbindungen gezeigt, woraus geschlossen wird, daß bei beiden Kondensationen die Carbalkoxygruppe der verwendeten β -Keto-carbonsäureester erhalten blieb und die in beiden Verbindungen nachweisbare Carboxylgruppe durch Verseifung der vom 1-Chlor-5-carbomethoxy-pentan-3-on (IV) stammenden Carbomethoxygruppe entstanden ist; im umgekehrten Falle hätten nämlich beide Kondensationen die gleiche Verbindung Xa ergeben müssen.

Die so erhaltene Substanz ist demnach die 10-Carbomethoxy- $\Delta^{1,9}$ -octalon-(2)-essigsäure-(1) (XI):



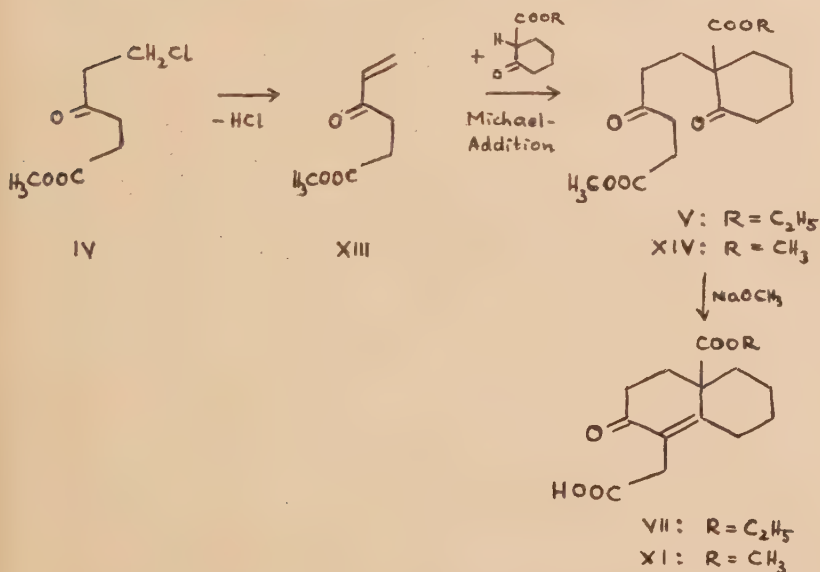
Ihr in methanolischer Lösung unter Veresterung des Essigsäure-Carboxyls gebildetes rotes 2,4-Dinitro-phenylhydrazon schmilzt bei 125-126°, also nur wenig verschieden vom entsprechenden Derivat der Verbindung VII. Als sehr charakteristisch erwies sich jedoch auch hier das Kondensationsprodukt mit Hydrazin, das 3-Oxo-6-carbomethoxy-5,6-tetramethylen-2,3,4,6,7,8-hexahydro-cinnolin (XII), welches den auffallend hohen Schmp. von 232-233° (Zers.) hat.

Das UV-Absorptionsspektrum von XI (in Äthanol) ist praktisch identisch mit dem der entsprechenden 10-Carbäthoxy-Verbindung VII: $\lambda_{\max} = 244,5 \text{ m}\mu$ ($\log \epsilon = 4,29$), Nebenmaxima bei 295 und $310 \text{ m}\mu$ ($\log \epsilon \sim 1,7$) (s. Abb. 2).

Bezüglich des zur Darstellung von XI benötigten 2-Carbomethoxy-cyclohexanon-(1) ist zu bemerken, daß diese Verbindung erst in neuerer Zeit von W.E. BACHMANN und A.S. DREIDING ¹³⁾ in präparativ tragbarer Ausbeute (43% d.Th.) hergestellt wurde. Die genannten Autoren verwendeten die Methode von H.R. SNYDER und Mitarbb. ²⁾ zur Darstellung der entsprechenden Carbäthoxy-Verbindung. Da wir aus unbekannten Gründen nach diesem Verfahren nur sehr geringe Ausbeuten erhielten und da die geringe Löslichkeit des Oxalsäure-dimethylesters in Methanol Schwierigkeiten verursacht (es mußte mit einer übersättigten Lösung gearbeitet werden), übertrugen wir die von W.E. BACHMANN und Mitarbb. ¹⁴⁾ an einem anderen Beispiel erprobte Glyoxylierung mit Oxalsäure-dimethylester mittels trockenem Natriummethylat in absol. Benzol auf das Cyclohexanon und konnten damit das 2-Carbomethoxy-cyclohexanon-(1) in zufriedenstellender Ausbeute (40% d.Th.) erhalten. Die Verbindung wurde durch ihr noch nicht beschriebenes, gelbes 2,4-Dinitro-phenylhydrazon vom Schmp. 138-139 ° charakterisiert.

Da die vorausgehend beschriebene Kondensation des 1-Chlor-5-carbomethoxy-pentan-3-on-(5) (IV) mit cyclischen β -Keto-carbonsäureestern die gewünschten 10-Carbalkoxy- $\Delta^{1,9}$ -octalon-(2)-essigsäuren VII bzw. XI nur in mäßigen Ausbeuten lieferte und überdies ^{IV} wegen seiner Zersetzlichkeit nicht in reinem Zustand erhalten werden konnte, wurde die Reaktion in Teilschritte aufgegliedert: Aus dem Clorketon IV wurde durch Abspaltung von Chlorwasser-

stoff das Vinyl-(β -carbomethoxy-äthyl)-keton (XIII) erhalten, an dessen Kohlenstoff-Doppelbindung die cyclischen β -Keto-carbonsäureester mit Hilfe einer Michael-Addition angelagert wurden; die erhaltenen Diketo-dicarbonsäureester V bzw. XIV wurden dann durch Ringschluß mit Natriummethylat in die 10-Carbalkoxy- $\Delta^{1,9}$ -octalon-(2)-essigsäuren-(1) (VII bzw. XI) übergeführt:



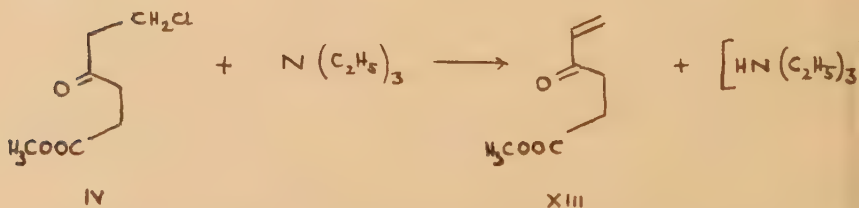
Das Vinyl-(β -carbomethoxy-äthyl)-keton (XIII) ist erstmals von I.N. NAZAROV und S.I. ZAV'YALOV¹⁵⁾ durch Hofmannschen Abbau des Methylesters der 3-(3-Piperidino-propionyl)-propionsäure erhalten worden.

C.GRUNDMANN und W.RUSKE¹⁶⁾ erhielten es durch thermische Zersetzung des Methylesters der ϵ -Nitro- γ -keto-capronsäure, welche durch Marckwaldsche Umlagerung des 1- α -Furyl-2-nitro-äthylens zugänglich ist.

Bezüglich der Darstellung von Vinylketonen aus den entsprechenden Chlorketonen liegen Erfahrungen aus der Literatur vor. So haben E.E. BLAISE und M.MAIRE¹⁷⁾ die

einfacheren Alkyl-vinyl-ketone aus den entsprechenden 1,3-Chlorketonen durch HCl-Abspaltung mittels Diäthylamin in der Siedehitze dargestellt. M.W. BULLOCK und Mitarbeiter⁷⁾ erhielten das Vinyl-(β -carbäthoxy-butyl)-keton durch thermische Zersetzung des entsprechenden Chlorketons.

Bei der Destillation des 1-Chlor-5-carbomethoxy-pentanons (3) (IV) im Wasserstrahlvakuum unter Zusatz von Hydrochinon als Stabilisator erhält man ein Destillat, das etwa zur Hälfte aus der Vinylverbindung XIII und zum Rest aus gleichzeitig mit überdestilliertem IV besteht. Die quantitative HCl-Abspaltung aus dem letzteren Anteil bereitete zunächst Schwierigkeiten, da das Vinylketon XIII im alkalischen Medium bei erhöhter Temperatur ziemlich rasch polymerisiert, andererseits aber die Reaktion bei zu milden Bedingungen nicht vollständig durchgreift. Am besten bewährte sich die Einwirkung von Triäthylamin ohne Verdünnungsmittel bei mäßiger Temperatur:



Die hierbei genau einzuhaltenden Bedingungen wurden in einer größeren Zahl von Versuchen ermittelt und liefern ein vollkommen chlorfreies, analysenreines Produkt. Das entstandene Triäthylammoniumchlorid kristallisiert rasch aus; durch Auswägung dieses Salzes konnte der oben angegebene Gehalt an IV im Rohdestillat ermittelt werden.

Mit dem Vinyl-(β -carbomethoxy-äthyl)-keton (XIII) stand

nun eine Komponente in reiner Form und in ausreichender Menge zur Verfügung, mit deren Hilfe der erste Schritt des auf Seite 6 gebrachten Reaktionsschemas verwirklicht werden konnte. Daß dabei statt des Chlorketons IV das entsprechende Vinylketon XIII verwendet wird, ist theoretisch ohne Belang, da man ohnehin annehmen muß, daß sich das letztere intermediär unter der Einwirkung des Natriumalkoholats bildet. Es gibt eine Anzahl analoger Fälle ¹⁸⁾, welche zeigen, daß von den 1,3-Chlorketonen wie auch von den entsprechenden Vinylketonen jeweils die gleichen Kondensationsprodukte gebildet werden, so daß nur von praktischen Gesichtspunkten aus zu entscheiden ist, ob man besser die eine oder die andere Komponente einsetzt. Das Vinylketon XIII bot nun die Möglichkeit, Anlagerungen unter den sehr milden Bedingungen einer Michael-Addition durchzuführen, d.h. mit katalytischen Mengen von Alkoholat bei Raumtemperatur, so daß eine sekundär eintretende Ringschluß-Reaktion nicht zu befürchten war. Für das Methyl-vinyl-keton sind bereits Beispiele beschrieben,¹⁹⁾ die in dem von uns gewünschten Sinne verlaufen waren.

Die Michael-Additionen wurden in einem Gemisch von absol. Methanol und absol. Benzol mit der 0,1-fachen molaren Menge Natriummethylat ausgeführt und lieferten in Ausbeuten um 70 % d.Th. das 2-Carbäthoxy-2-(3-oxo-5-carbomethoxy-pentyl)-cyclohexanon-(1) (V) und das 2-Carbomethoxy-2-(3-oxo-5-carbomethoxy-pentyl)-cyclohexanon-(1) (XIV) als dickflüssige, farb- und geruchlose Öle, die durch ihre gelben Bis-2,4-dinitro-phenylhydrazone charakterisiert wurden (s. experiment. Teil). Diese Bis-2,4-dinitro-phenylhydrazone unterscheiden sich stark im Schmelzpunkt, so daß auch hier bewiesen ist, daß keine Umesterung der am tertiären C-Atom stehenden Carbäthoxygruppe bei der

Darstellung von V stattgefunden hat. (Diese Tatsache wird vor allem auch durch die Verschiedenheit der durch Ringschluß aus V bzw. XIV erhaltenen kristallisierten Säuren VII bzw. XI sichergestellt.)

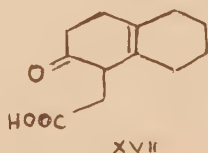
Der Ringschluß der Diketo-dicarbonensäureester V bzw. XIV gelingt durch relativ kurzzeitige Einwirkung äquimolarer Mengen Natriummethylat in absol. Methanol bei mäßiger Temperatur. In Ausbeuten um 90 % d.Th. werden die Säuren VII bzw. XI erhalten, die schon bei der direkten Kondensation des Chlor-keto-carbonsäureesters IV mit den cyclischen β -Keto-carbonsäureestern in mäßigen Ausbeuten entstanden waren. Die auf verschiedenen Wegen erhaltenen Verbindungen stimmen in ihrer Zusammensetzung und in ihren Eigenschaften überein. Insbesondere zeigte der Mischschmelzpunkt der entsprechenden Verbindungen keine Depression.

Das Ergebnis dieses Ringschlusses stellt eine Verwirklichung der 2. Stufe (V $\rightarrow$ VII) des Reaktionsschemas von Seite 6 dar. Durch diesen Syntheseweg sind nunmehr die 10-Carbalkoxy- $\Delta^{1,9}$ -octalon-(2)-essigsäuren-(1) VII bzw. XI in guter Ausbeute zugänglich.

c) $\Delta^{1,9}$ -Octalon-(2)-essigsäure-(1)

Zur weiteren Bestätigung der Struktur der 10-Carbäthoxy- $\Delta^{1,9}$ -octalon-(2)-essigsäure-(1) (VII) wurde die Entfernung der angulären Carbäthoxygruppe vorgenommen. Durch alkalische Verseifung wurde die 10-Carboxy- $\Delta^{1,9}$ -octalon-(2)-essigsäure-(1) (XV) erhalten, welche bei der thermischen Decarboxylierung die $\Delta^{1,9}$ -Octalon-(2)-essigsäure-(1) (XVI) ergab:

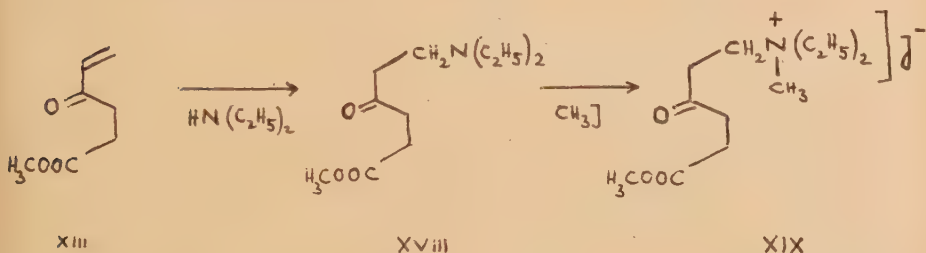
spektrum (s. Abb. 4) zeigt schließlich die charakteristische Bande der α, β -ungesättigten Ketone in praktisch unveränderter Lage bei $\lambda_{\max} = 245 \text{ m}\mu$ ($\log \epsilon = 4,13$) (in Äthanol). Damit scheidet auch die Möglichkeit aus, daß die Doppelbindung unter den Bedingungen der thermischen Decarboxylierung von der Ketogruppe weggewandert sei ²⁰⁾. Dies ist im vorliegenden Falle besonders dadurch gegeben, daß die 10-Stellung nun nicht mehr durch eine Carbalkoxy- oder Carboxyl-Gruppe (VII, XI bzw. XV) blockiert ist, so daß die Doppelbindung nach der 9,10-Lage hätte wandern können (XVII).



Für die präparative Darstellung der $\Delta^{1,9}$ -Octalon-(2)-essigsäure-(1) (XVI) scheint neben dem vorstehend beschriebenen Verfahren ein anderer Weg gangbar, für den im Rahmen der vorliegenden Arbeit bereits einige positive Ergebnisse erzielt wurden. Bei Versuchen mit ähnlicher Zielsetzung wurde nämlich festgestellt, daß das Vinyl- (β -carbomethoxy-äthyl)-keton (XIII) - wie die einfachen Vinylketone ²¹⁾ - sekundäre Amine an die Kohlenstoff-Doppelbindung unter Bildung von 1,3-Dialkylamino-ketonen anlagert, ohne daß durch die Estergruppe von XIII Komplikationen eintreten. So führte die Anlagerung von Diäthylamin zum 1-Diäthylamino-5-carbomethoxypentanon-(3) (XVIII). Diese Verbindung läßt sich ebenso wenig wie das entsprechende Chlorketon IV destillieren. Bei der Destillation im Vakuum der Ölpumpe wird das angelagerte Diäthylamin quantitativ abgespalten und man erhält praktisch reines Vinyl- (β -carbomethoxy-äthyl)-keton (XIII) zurück. Unter Umgehung der Destillation gelingt

es jedoch, das 1-Diäthylamino-5-carbomethoxy-pentanon-(3) (XVIII) in einer Ausbeute von fast 98 % d.Th. in analysenreiner Form zu erhalten.

Dieses Aminoketon gehört formell zur Klasse der "Mannich-Basen" und zeigt wie andere 1,3-Dialkylaminoketone die Eigenschaft, mit Methyljodid eine salzartige Verbindung, ein sog. Methjodid, zu bilden:



Das Methjodid XIX wurde nach einer von A.L.WILDS und C.H. SHUNK ²²⁾ für analoge Verbindungen angegebenen Vorschrift hergestellt. Wie in der Literatur über einfachere Methjodide berichtet wird ²³⁾²⁴⁾, war auch das quaternäre Ammoniumsalz XIX nicht kristallin zu erhalten, sondern fiel als hochviskose, hygroskopische Substanz an. Die Ausbeute betrug 69 % d.Th.(bezogen auf XVIII).

Solche Salze quaternärer Mannich-Basen sind nun nach der vielbewährten Methode von R.ROBINSON und Mitarbb.²⁴⁾ geeignet zur Angliederung eines Sechsrings an cyclische Ketone, ähnlich wie dies in der vorliegenden Arbeit mit cyclischen β -Keto-carbonsäureestern ausgeführt worden war. Da bei den einfachen cyclischen Ketonen, wie dem Cyclohexanon, die der Carbonyl-Gruppe benachbarten Wasserstoffatome nur wenig aktiviert sind, muß meist mit den

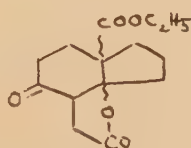
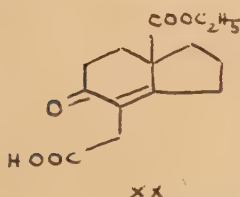
stärksten Kondensationsmitteln, wie Natriumamid oder -hydrid in indifferentem Lösungsmittel, gearbeitet werden. Unter solchen Bedingungen tritt aber Polymerisation einer etwa eingesetzten Vinylkomponente ein. Bei Verwendung eines Salzes einer quaternären Mannich-Base jedoch entsteht das Vinylketon durch Abspaltung von Natriumhalogenid und Trialkylamin nur allmählich und reagiert dann in statu nascendi besonders rasch mit dem cyclischen Keton, wodurch die Polymerisation zurückgedrängt wird. Die Ausbeuten bei dieser Einstufen-Reaktion sind naturgemäß nicht sehr gut und etwa mit denen zu vergleichen, die bei der Kondensation des Chlorketons IV mit cyclischen β -Keto-carbonsäureestern erreicht wurden; bei der letztgenannten Reaktion wurde - wie bei der Synthese von R.ROBINSON - die Angliederung des Sechsrings in einer einzigen Stufe durchgeführt. Mit der Darstellung des Methjodids XIX ist nunmehr die Möglichkeit gegeben, kompliziertere Vinylkomponenten, wie das Vinyl-(β -carbomethoxy-äthyl)-keton (XIII), auch mit den weniger aktiven Ketonen vom Typus des Cyclohexanons umzusetzen.

d) 8-Carbäthoxy- $\Delta^{4,9}$ -tetrahydro-indanon-(5)-essigsäure -(4)

Im Hinblick darauf, daß die natürlich vorkommenden Steroide als Ring D einen Fünfring besitzen, sollte nun die vorstehend für die Kondensation der 2-Carbalkoxy-cyclohexanone-(1) beschriebene Arbeitsweise auf das 2-Carbäthoxy-cyclopentanone-(1) übertragen werden.

Zunächst wurde auch hier die direkte Kondensation des 1-Chlor-5-carbomethoxy-pentanone-(3) (IV) mit der Natriumverbindung des 2-Carbäthoxy-cyclopentanone-(1) versucht.

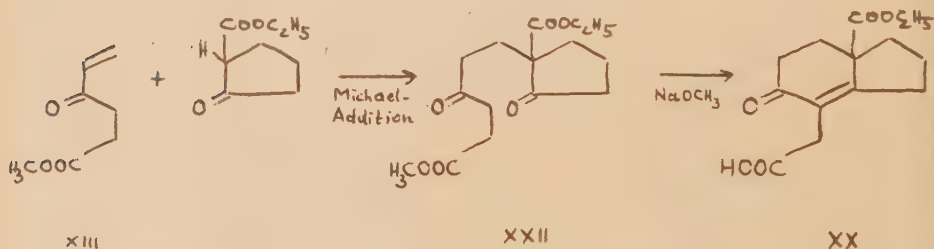
Dabei wurde unter den gleichen Bedingungen gearbeitet wie bei den entsprechenden Kondensationen der 2-Carbalkoxy-cyclohexanone -(1). Da hierbei nur kurzzeitig auf 45° erwärmt wird (beim Absaugen des überschüssigen Alkohols nach Beendigung der Reaktion), war eine Aufspaltung des empfindlichen Fünfringes weniger zu befürchten als bei den in der Literatur angegebenen Beispielen ähnlicher Kondensationsversuche ²⁵⁾, bei denen unter schärferen Bedingungen (z.B. längerem Kochen) noch vor Eintritt des Ringschlusses eine "Säurespaltung" des cyclischen β -Keto-carbonsäureesters stattgefunden hatte. Überraschenderweise wurde bei dieser Reaktion als Hauptprodukt ein Neutralkörper vom Schmp. $138-139^{\circ}$ erhalten, der nach dem Analysenergebnis isomer der erwarteten 8-Carbäthoxy- $\Delta^{1,9}$ -tetrahydro-indanon-(5)-essigsäure-(4) (XX) ist. Nach den weiteren Untersuchungen kommt diesem Neutralstoff die Konstitution eines 8-Carbäthoxy-9-oxy-hydrindanon-(5)-essigsäure-(4)-lactons (XXIa) zu.



XXI a: Schmp. $138-139^{\circ}$
 XXI b: Schmp. $107-108^{\circ}$

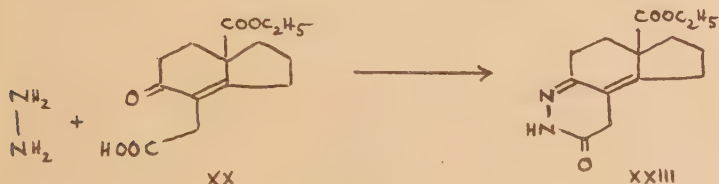
Zusammen mit seinem Isomeren XXIb vom Schmp. $107-108^{\circ}$, das in geringerer Menge aus der Neutralfraktion isoliert werden konnte, soll dieses Lacton im nächsten Abschnitt gesondert behandelt werden; dort wird ferner seine Herstellung auf einem anderen Wege beschrieben, auf dem auch ein entsprechendes Lacton aus der Decalin-Reihe erhalten werden konnte. Das Auftreten dieser Lactone gibt schließlich einen wichtigen experimentellen Hinweis zur Deutung des Reaktionsverlaufes bei der Synthese der 10-Carbalkoxy- $\Delta^{1,9}$ -octalon-(2)-essigsäuren-(1) und der nachfolgend beschriebenen Synthese der 8-Carbäthoxy- $\Delta^{4,9}$ -tetrahydro-indanon-(5)-essigsäure-(4) (XX).

Bei der soeben geschilderten direkten Kondensation des Chlorketo-esters IV mit dem 2-Carbäthoxy-cyclopentan-
(1) wurde die gewünschte 8-Carbäthoxy- $\Delta^{4,9}$ -tetrahydro-
indanon-(5)-essigsäure-(4) (XX) als Nebenprodukt in einer
Ausbeute von 6% d.Th. erhalten. Die Identifizierung er-
folgte erst, als diese Säure auf dem nachstehend be-
schriebenen Wege in guter Ausbeute zugänglich geworden
war. In Analogie zu dem bei der Synthese der 10-Carbalk-
oxy- $\Delta^{1,9}$ -octalon-(2)-essigsäuren-(1) (VII bzw. XI)
angewandten Verfahren führte die Michael-Addition des
2-Carbäthoxy-cyclopentanons-(1) an das Vinyl- (β -carbo-
methoxy-äthyl)-keton (XIII) zum Diketo-dicarbonsäure-
ester XXII, der durch Ringschluß mit Natriummethylat
in die 8-Carbäthoxy- $\Delta^{4,9}$ -tetrahydro-indanon-(5)-
essigsäure-(4) übergeführt wurde:



Das in 65-proz. Ausbeute erhaltene 2-Carbäthoxy-2-(3-oxo-5-carbomethoxy-pentyl)-cyclopentanon-(1) (XXII) ist ein farb- und geruchloses, dickflüssiges Öl. Sein gelbes Bis-2,4-dinitro-phenylhydrazon schmilzt bei 153-154°. Der Ringschluß nach der bei der Synthese der Ringhomologen VII bzw. XI bewährten Methode liefert in einer Ausbeute von 74 % d.Th. die 8-Carbäthoxy- $\Delta^{4,9}$ -tetrahydro-indanon-(5)-essigsäure (XX). Diese Verbindung löst sich in kalter verd. Sodalösung. Das rote 2,4-Dinitro-phenylhydrazon, welches wiederum unter Veresterung der freien Carboxylgruppe mit Methanol entsteht, schmilzt bei 126-126,5°.

Das Vorliegen einer γ -Keto-carbonsäure-Gruppierung läßt sich auch hier durch Kondensation mit Hydrazin beweisen. Es entsteht das 3-Oxo-6-carbäthoxy-5,6-trimethylen-2,3,4,6,7,8-hexahydro-cinnolin (XXIII):



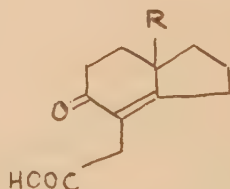
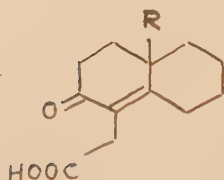
Da sich der Schmelzpunkt dieser Verbindung ($150 - 151,5^{\circ}$) stark von den Schmelzpunkten der entsprechenden Verbindungen VIII und XII unterscheidet (im Gegensatz zu den sehr nahe beieinanderliegenden Schmelzpunkten der entsprechenden 2,4-Dinitro-phenylhydrazone), außerdem bei der Herstellung keine Veresterung oder Umesterung eintritt, erscheint XXIII gut zur Charakterisierung von XX geeignet.

Die Doppelbindung läßt sich wie bei den entsprechenden Säuren VII und XI der $\Delta^{1/2}$ -Octalon-(2)-Reihe durch die Baeyersche Probe und die Entfärbung von Brom in Chloroformlösung nachweisen.

Der Beweis für die Lage der Doppelbindung in Konjugation zur Ketogruppe wird durch das UV-Absorptionsspektrum (s. Abb. 8) erbracht. Die für α, β -ungesättigte Ketone charakteristische Absorption zeigt ihr Maximum bei $242,5 \text{ m}\mu$ ($\log \epsilon = 4,08$) (in Äthanol).

Die Verschiebung des Maximums nach einer kürzeren Wellenlänge im Vergleich zu den Ringhomologen VII und XI (sowie XV und XVI) ist geringfügig. Sie könnte darauf beruhen, daß die Spannung des Fünfrings, die sich z.B. im Absorptionsspektrum α, β -ungesättigter Fünfring-Ketone recht deutlich auswirkt ^{26) 27)}, in geringem Maße auch

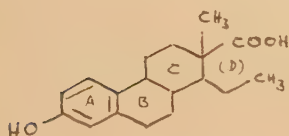
die Schwingungsverhältnisse des im Sechsering angegliederten α,β -ungesättigten Carbonyl-Systems beeinflusst. Dies ist umso mehr zu erwarten, als der Fünfring der Verbindung XX an der Kohlenstoff-Doppelbindung angreift, und zwar in β -Stellung zur Ketogruppe; nach der Regel von WOODWARD^{10b,c;1} ist aber gerade diese Stelle am empfindlichsten gegen den Einfluß von Substituenten. Zwar ist die beobachtete Abweichung von 2 $m\mu$ für eine allgemeinere Anwendbarkeit dieser Folgerung zu gering, doch ist sie bemerkenswert bei den hier speziell verglichenen Spektren sehr ähnlicher Verbindungen, die unter gleichen Bedingungen (gleiches Lösungsmittel, gleiche Apparatur mit graphischer Registrierung) aufgenommen wurden:



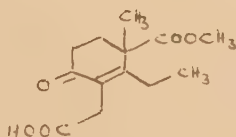
	VII	XI	XV	XVI	XX
R =	COOC_2H_5	COOCH_3	COOH	H	COOC_2H_5
$\lambda_{\text{max}}^{\text{Äthanol}}$	244,5	244,5	244,5	245,0	242,5 [$m\mu$]

Die in den vorstehenden Abschnitten beschriebenen Synthesen gingen von cyclischen β -Keto-carbonsäureestern aus, welche an Vinyl-(β -carbomethoxy-äthyl)-keton (XIII) addiert wurden. Ringschluß führte dann zu bicyclischen Verbindungen, welche als Ausgangssubstanzen für Synthesen steroidartiger Verbindungen angestrebt wurden. In diesem Zusammenhang soll noch kurz über Versuche berichtet werden, die zeigen sollten, ob dieses Verfahren auch auf offenkettige β -Keto-carbonsäureester anwendbar sei.

Die vorstehend beschriebenen Verbindungen sind als Ringkombination C/D steroidartiger Verbindungen aufzufassen. Durch Öffnung des Ringes D des Sexualhormons Oestradiol erhielten K. MIESCHER und Mitarbb.^{27a)} die sog. Doisy-nolsäure (XXIIIa), die gleichfalls oestrogen wirksam ist. (Dehydroderivate von XXIIIa sind z.T. wirksamer als die natürlichen Sexualhormone).



XXIIIa

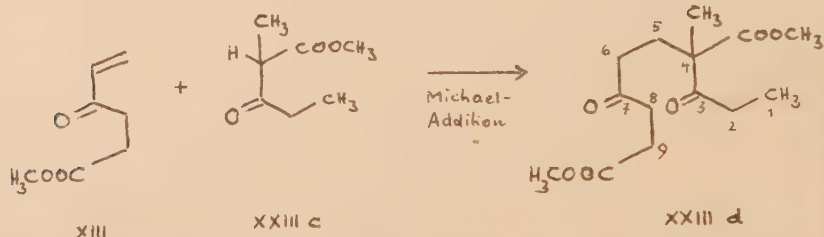


XXIIIb

Mit Hilfe der vorstehend für bicyclische Verbindungen ausgearbeiteten Methoden schien nun ein Weg zur 3-Methyl-^(2-äthyl-)3-carbomethoxy-cyclohexen-(1)-essigsäure-(1) (XXIIIb) gegeben, welche zum Aufbau von Doisy-nolsäuren, ausgehend von Ring C, dienen könnte.

Die erste Stufe der Synthese, die Michael-Addition des 2-Methyl-3-oxo-valeriansäuremethylesters^{27b)} (XXIIIc) an das Vinyl-(β -carbomethoxy-äthyl)-keton (XIII) lieferte das noch nicht beschriebene 4-Methyl-4,9-dicarbomethoxy-nonandion-(3,7) (XXIIId) als farbloses Öl in einer Ausbeute von 49 % d.Th. wie die Michael-Addukte V, XIV,

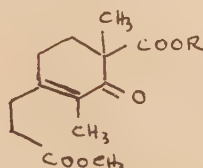
XXII gibt auch diese Verbindung ein gelbes Bis-2,4-dinitro-phenylhydrazon (Schmp. 152-154 °).



Der Ringschluß von XXIII d mit Natriummethylat verläuft jedoch uneinheitlich. Das als Rohprodukt erhaltene soda-lösliche Öl spaltet bei der Destillation i. Hochvak. teilweise CO_2 ab und ergibt etwa zur Hälfte eine relativ dünnflüssige, neutrale Fraktion und zur anderen Hälfte eine hochsiedende, sehr viskose, saure Fraktion.

Aus diesem Ergebnis ist zu folgern, daß der Ringschluß von C_7 nach C_2 etwa gleichberechtigt konkurriert mit dem erwünschten Ringschluß von C_3 nach C_8 . Im ersteren Falle entstehen die Verbindung XXIII e oder deren Verseifungsprodukte. Da die unmittelbar am Ring stehende Carboxymethoxygruppe von XXIII e der Verseifung leichter zugänglich ist als die schwer verseifbaren angulären Carbalkoxygruppen der bicyclischen Verbindungen VII, XI und XX, entsteht teilweise die freie β -Keto-carbonsäure XXIII f, welche bei der Destillation decarboxyliert unter Entstehung einer Neutralsubstanz. Ähnliches gilt für die durch Verseifung von XXIII b entstehende Verbindung, die als "vinylloge" β -Keto-carbonsäure ebenfalls decarboxylieren kann. Die durch Destillation (unter teilweiser Decarboxylierung) und durch Behandlung mit Sodalösung aus diesem komplizierten Substanzgemisch erhaltene neutrale bzw. saure Fraktion konnte nicht weiter zerlegt werden. Insbesondere gelang es nicht, die hochviskose

saure Fraktion zur Kristallisation zu bringen. Die Ergebnisse waren bei mehrfacher Wiederholung des Ringschlusses unter Abänderung der Bedingungen stets etwa die gleichen. Beide Fraktionen lieferten mit 2,4-Dinitrophenylhydrazin kristalline Kondensationsprodukte, aus deren leuchtend roter Farbe in Analogie zu VII, XI und XX auf das Vorliegen einer α,β -ungesättigten Ketongruppierung geschlossen werden kann.



XXIII e : R = CH₃
 XXIII f : R = H

Diese Versuche zeigen, daß das an mehreren Beispielen erprobte Verfahren zur Angliederung eines hydroaromatischen Ringes an cyclische β -Keto-carbonsäureester, welches sich auch bei den später beschriebenen Synthesen des Pyrens und des 3,4-Benzpyrens bewährte, nicht ohne weiteres auf offenkettige β -Keto-carbonsäureester übertragbar ist.

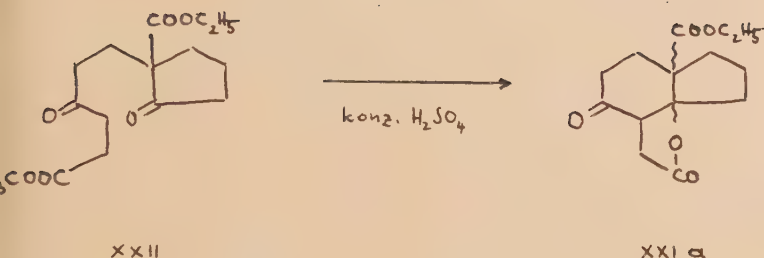
e) Lactone aus der Decalin- und Hydrindan-Reihe

Wegen ihrer Bedeutung für die Aufklärung des Reaktionsverlaufes (s.nächstes Kapitel) sollen die bei der direkten Kondensation des 1-Chlor-5-carbomethoxy-pentanon-(3) (IV) mit 2-Carbäthoxy-cyclopentanon-(1) erhaltenen Lactone zusammen mit einem weiteren Lactonkörper in diesem Abschnitt gesondert behandelt werden.

Das 8-Carbäthoxy-9-^{Hydr}oxy-hydrindanon-(5)-essigsäure-(4)-lacton XXI a war bei der besagten Kondensation in einer Ausbeute von etwa 26 % d.Th. entstanden. Dies entspricht etwa den Ausbeuten bei der analogen Kondensation von IV mit 2-Carbalkoxy-cyclohexanon-(1), wobei jedoch ungesättigte Keto-carbonsäuren entstanden waren. Die diesen 10-Carbalkoxy- $\Delta^{1,9}$ -octalon-(2)-essigsäuren-(1) entsprechende 8-Carbäthoxy- $\Delta^{4,9}$ -tetrahydro-indanon-(5)-essigsäure-(4) (XX) konnte analog den ersteren durch Ringschluß mit Natriummethylat aus dem Diketo-dicarbonsäureester XXII gut zugänglich gemacht werden, während sie bei der direkten Kondensation nur in sehr geringer Ausbeute (6% d.Th.) neben dem als Hauptprodukt erhaltenen Lactonkörper XXIa und dessen in geringer Menge isolierten Isomeren XXI b entstanden war.

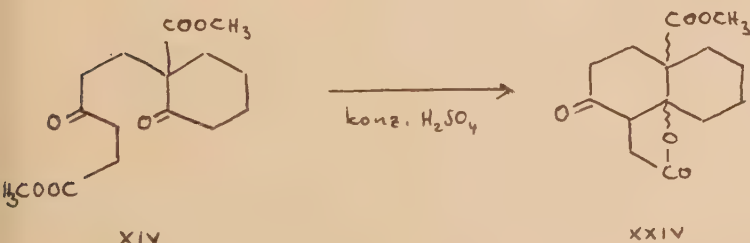
Wie im nächsten Abschnitt begründet wird, ist anzunehmen, daß auch die Kondensation des Chlorketons IV mit den 2-Carbalkoxy-cyclohexanon-(1) über eine Lacton-Zwischenstufe verläuft. Das gleiche gilt nun auch für den Ringschluß der Diketo-dicarbonsäureester V, XIV und XXII mit Natriummethylat.

Dieser Ringschluß ist ja die entscheidende Stufe bei der in Einzelreaktionen aufgeteilten Synthese der Octalon- bzw. Tetrahydro-indanon-essigsäuren. Nach dem Ergebnis dieser Ringschlüsse, welche zu den ungesättigten Keto-carbonsäuren VII, XI und XX geführt hatten, war ein Stehenbleiben der Reaktion auf der Lactonstufe vor allem bei der Anwendung saurer Kondensationsmittel zu erwarten. Vorversuche mit Phosphorpentoxyd hatten bereits in diese Richtung gewiesen. Durch Behandlung mit kalter konz. Schwefelsäure gelang es schließlich, das Lacton XXI a auch aus dem Diketo-carbonsäureester XXII darzustellen:



Analysenergebnis, Schmp. und Mischschmp. ergaben die Identität mit dem bei der direkten Kondensation des Chlorketons IV mit 2-Carbäthoxy-cyclopentanon-(1) als Hauptprodukt erhaltenen Lacton XXI a.

Entsprechende Versuche mit dem 2-Carbomethoxy-2-(3-oxo-5-carbomethoxy-pentyl)-cyclohexanon-(1) (XIV) führten zum 10-Carbomethoxy-9-^{hydr}oxy-decalon-(2)-essigsäure-(1)-lacton (XXIV) vom Schmp. 145-146 °:



Die Lactone XXI a, XXI b und XXIV sind in verdünnter Natronlauge erst beim Erwärmen löslich. Interessanterweise besitzen alle drei Verbindungen einen bitteren Geschmack, den ja auch viele andere Lactone zeigen. Wohl auf Grund ihrer Schwerlöslichkeit zeigen die drei Verbindungen XXI a, XXI b und XXIV diese Eigenschaft als langanhaltenden Nachgeschmack, der schon von sehr

geringen Mengen erzeugt wird. Dieser bittere Geschmack wurde schon beim Arbeiten mit dem Rohprodukt der Kondensation des 1-Chlor-5-carbomethoxy-pentan-3-on (IV) mit 2-Carbäthoxy-cyclohexan-1-on durch Zufall festgestellt; die erhaltene 10-Carbäthoxy- $\Delta^{1,9}$ -octalon-(2)-essigsäure-(1) (VII) zeigte jedoch nach mehrmaligem Umkristallisieren nur einen schwach sauren Geschmack. Dies wurde auch bei den anderen Kondensationen sowie den Ringschlüssen der Diketo-dicarbonensäureester beobachtet. Daraus wird gefolgert, daß die γ -Lactone, welche den als Hauptprodukt erhaltenen ungesättigten Säuren isomer sind, stets in geringem Maße im Rohprodukt enthalten sind. Wegen der Isomerie kann der Grad dieser Beimengung nicht durch Elementaranalyse festgestellt werden, ließe sich jedoch unter Umständen durch Vergleich der exakt gemessenen Extinktionen der ultravioletten Absorptionsbanden des Rohproduktes sowie der optisch reinen Verbindung bestimmen.

Die UV-Absorptionsspektren der Lactone XXI a, XXI b, und XXIV zeigen eindeutig, daß im Gegensatz zu den entsprechenden isomeren, ungesättigten Säuren keine α, β -ungesättigte Ketogruppe vorliegt. Es ist nur die schwache Absorption der einfachen Carbonylfunktion festzustellen:

	Lösungs- mittel	$\lambda_{\max}$ [m μ]	log ϵ
XXI a (Abb.5)	Äthanol	290	1,39
XXI b (Abb.6)	Äthanol	293	1,40
XXIV (Abb.7)	Chloro- form	288	1,39

Zur weiteren Sicherung der Struktur wurden die Ultrarot-Absorptionsspektren herangezogen. Die Lactone XXIa, XXIb und XXIV enthalten jeweils drei verschiedenartige

Carbonylfunktionen in Form einer Keton-, einer Ester- und einer γ -Lacton-Gruppierung. Den Carbonylbanden dieser verschiedenen Gruppen werden folgende Bereiche zugeordnet ²⁸⁾:

Sechsring-Ketone :	1705 - 1725 cm ⁻¹
gesättigte Ester :	1735 - 1750 cm ⁻¹
γ -Lactone :	1760 - 1780 cm ⁻¹

Diesen Bereichen entsprechen die bei der Verbindung XXIV auftretenden sehr starken Banden bei 1718 cm⁻¹ (5,82 μ) (Sechsring-Keton), 1733 cm⁻¹ (5,77 μ) (Estercarbonyl) und 1770 cm⁻¹ (5,65 μ) (γ -Lacton) (s. Abb. 13). Bei den entsprechenden Fünfring-Verbindungen XXI a und XXI b werden die Banden nicht in diesem Grade aufgelöst: XXI a (s. Abb. 14) zeigt eine scharfe Bande bei 1712 cm⁻¹ (5,84 μ) und eine breite Bande bei 1757 cm⁻¹ (5,69 μ), während bei dem Isomeren XXI b (s. Abb. 15) nur noch eine einzige Bande mit scharfer Spitze bei 1721 cm⁻¹ (5,81 μ) und einer nach den höheren Frequenzen zu breit abfallenden Schulter auftritt. In beiden Spektren sind in der Originalaufnahme im kurzwelligen Ast der Kurve schwache Abbiegungen bei 1776 cm⁻¹ (5,63 μ) zu erkennen.

Aus ähnlichen Gründen, wie auf S. 21 für das UV-Spektrum der diesen Lactonen isomeren Säure XX erörtert wurde, scheint auch hier der Kohlenstoff-Fünfring einen gewissen Einfluß auf den an ihm verankerten Lacton-Fünfring und den angrenzenden Keton-Sechsring auszuüben. Bei den drei so eng benachbarten Carbonylbanden genügen schon geringe Frequenzverschiebungen, um eine Auflösung zu erschweren. Die bemerkenswerte Verschiebung der Carbonylfrequenz der γ -Lactone gegenüber den normalen Estern ist schließlich nur auf die besonderen Verhältnisse des Fünfrings dieser Verbindungen zurückzuführen ²⁸⁾, da δ -Lactone mit ihrem spannungsfreien Sechsring wie normale Ester absorbieren.

Es ist möglich, daß die Spannungen der nur spiranartig verknüpften Fünfringe von XXIIa bzw. XXIIb über den ihnen gemeinsamen Sechsring eine gewisse Wechselwirkung hervorbringen, die sich als geringe Frequenzverschiebung ausdrückt und so die Auflösung der Banden erschwert. Ferner ist noch in Betracht zu ziehen, daß die Absorption der drei Lactone in fester Phase gemessen wurde, während die oben zitierten Bereiche für verdünnte Lösungen gelten.

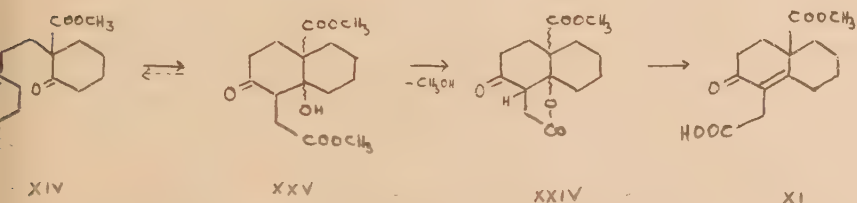
Ein Hinweis auf die Konfiguration der beiden isomeren Lactone XXIIa und XXIIb wird im Spektrum von XXIIb durch eine starke Bande bei 1063 cm^{-1} ($9,41\mu$) gegeben. Aus der Literatur ist bekannt²⁹⁾, daß die Steroide mit trans-Verknüpfung der Ringe C/D (Typus des trans-Hydrindans) oft eine charakteristische Bande in dieser Gegend aufweisen, welche nie bei Verbindungen mit cis-Verknüpfung dieser Ringe beobachtet wurde. J.J. PANOUSE und C. SANNIÉ³⁰⁾ haben auf Grund dieser Bande (im betreffenden Fall bei 1066 cm^{-1}) bei isomeren tricyclischen Verbindungen unter Vorbehalt eine sterische Zuordnung bezüglich des Hydrindan-Systems getroffen. Demnach kommt für das Lacton XXIIa cis- und für das Isomere XXIIb trans-Konfiguration des Hydrindan-Systems in Betracht.

f) Deutung des Reaktionsverlaufes

Das Auftreten des Lactons XXIIa als Hauptprodukt bei der Kondensation des 1-Chlor-5-carbomethoxy-pentan-3-on (IV) mit 2-Carbäthoxy-cyclopentan-1-on, die Darstellung dieses Lactons und seines Ringhomologen XXIV aus den entsprechenden Diketo-dicarbonsäureestern XXII bzw. XIV sowie die glatte Verseifung nur einer Estergruppe unter den milden Bedingungen bei der Darstellung der ungesättigten Ketocarbonsäuren VII, XI und XX gaben den

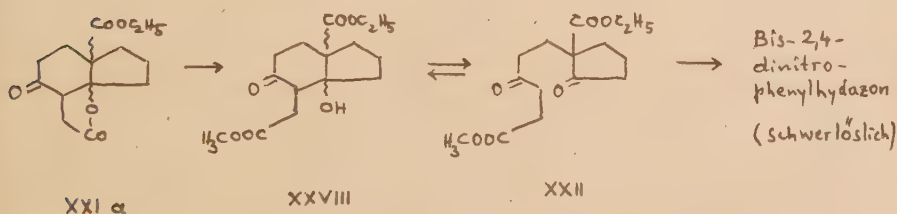
Anlaß zu einer Deutung des Reaktionsverlaufes, die diesen Tatsachen entspricht.

Am Beispiel der Darstellung der 10-Carbomethoxy- $\Delta^{1,9}$ -octalon-(2)-essigsäure-(1) (XI) soll dies erläutert werden:



Der offene Diketo-dicarbonsäureester XIV, der bei der direkten Kondensation des Chlorketons IV mit 2-Carbomethoxy-cyclohexanon-(1) als erste Stufe anzunehmen ist (s.S. 6) bzw. bei der Michael-Addition desselben β -Keto-carbonsäureesters an das Vinyl-(β -carbomethoxy-äthyl)-keton (XIII) in guter Ausbeute entsteht (s.S. 11, 13), liefert unter Einwirkung des basischen Kondensationsmittels zunächst das Aldol XXV, welches durch intramolekulare Abspaltung von Methanol in das Lacton XXIV übergeht. Dieses lagert sich unter dem Einfluß des Natriummethylats in die isomere β, γ -ungesättigte Säure XI um, die zunächst in Form ihres Natriumsalzes anfällt. Diese Umlagerung ist sicherlich dadurch begünstigt, daß das tertiäre Wasserstoffatom des Lactons XXIV durch die benachbarte Keto-Gruppe aktiviert wird. Durch diese Umlagerung ist auch das Auftreten der freien Carboxylgruppe erklärt, ohne daß man eine Verseifung im Sinne des Schemas von S. 6 anzunehmen braucht. Das hier angegebene Schema gilt gleichermaßen für die direkte Kondensation des 1-Chlor-5-carbomethoxy-pentanons-(3) (IV) mit cyclischen β -Keto-carbonsäureestern wie auch für den Ringschluß der Diketo-dicarbonsäureester V, XIV und XXII, der bei der schrittweisen Ausführung der Synthese der Verbindungen VII, XI

Derivates erfordert jedoch im Falle von XXIa energischere Bedingungen (längeres Kochen mit der mineralsauren Reagenzlösung) als bei dem Diketo-dicarbonsäureester XXII. H.GILMAN³¹⁾ betont, daß dem im allgemeinen hohen Grad von Reversibilität der Additionsstufe (Bildung von XXVI) die rasche intramolekulare Umesterung (d.h. Bildung des Lactons XXVII) entgegenwirkt (s. Schema S. 32). Auf unser Beispiel übertragen heißt das: Die Bildung von XXV aus XIV ist umkehrbar, doch wird das Gleichgewicht durch die Bildung des Lactons XXIV laufend nach rechts verschoben (s. Schema S. 31). Bei der Darstellung des 2,4-Dinitro-phenylhydrazons des entsprechenden Lactons XXIa geht man nun den umgekehrten Weg: Man gibt das Lacton XXIa vor, welches als innerer Ester durch das Kochen mit Methanol unter Anwesenheit von Mineralsäure zu einem gewissen Grad zum offenen Methylester XXVIII umgeestert wird, der - analog XXVI - im Gleichgewicht mit dem offenen Diketo-dicarbonsäureester XXII steht. Die letztere Verbindung wird aber laufend durch Kondensation mit dem im Überschuß vorhandenen 2,4-Dinitro-phenylhydrazin aus dem Gleichgewicht entfernt:



In der Tat ist das entstehende Bis-2,4-dinitro-phenylhydrazon von XXII selbst in siedendem Methanol sehr schwer löslich und kristallisiert während der Durchführung der Reaktion in dem Maße aus, wie es gebildet wird.

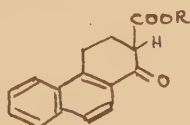
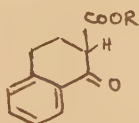
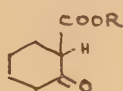
Die in den nun folgenden Abschnitten beschriebenen Synthesen des Pyrens und des 3,4-Benzpyrens nehmen ihren Ausgang von den Methoden, die vorstehend für die Synthesen bicyclischer Verbindungen ausgearbeitet wurden. Die beiden ersten Stufen der Pyren- bzw. 3,4-Benzpyren-Synthese verlaufen vollkommen analog den in den vorherigen Abschnitten eingehend untersuchten Reaktionen mit einfacheren Komponenten. Es ist deshalb anzunehmen, daß auch hier der Mechanismus einer intramolekularen Stobbe-Kondensation vorliegt.

2. Ein neues Aufbauprinzip für peri-kondensierte aromatische Kohlenwasserstoffe

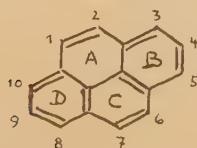
a) Einleitung

Das voranstehend beschriebene Verfahren für die Synthese von Octalonen und Tetrahydroindanon, die einen Essigsäure-Rest tragen, eröffnet die Möglichkeit, durch einen zweiten Ringschluß über die Carboxymethyl-Gruppe zu peri-kondensierten Ringsystemen zu gelangen. Zu diesem Zweck muß an den als Ausgangsstoff verwendeten cyclischen β -Keto-carbonsäureester ein aromatischer Kern in geeigneter Stellung angegliedert sein. Solche β -Ketoester sind in der Literatur in größerer Zahl beschrieben bzw. nach bekannten Methoden aus dem zugrunde liegenden Keton zugänglich. Da sie weite Variationsmöglichkeiten bezüglich Zahl und Stellung der angegliederten Benzkerne sowie Art, Zahl und Stellung etwa vorgegebener Substituenten bieten, machen sie dieses Aufbauprinzip vielseitig verwendbar zur Darstellung höher kondensierter Ringsysteme.

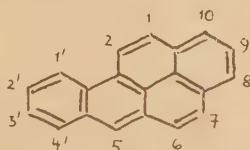
Zur Erprobung unseres Verfahrens wurde folgende benzologe Reihe von cyclischen β -Keto-carbonsäureestern gewählt:



Die Grundverbindung dieser Reihe hatte durch Addition an Vinyl-(β -carbomethoxy-äthyl)-keton (XIII) und Ringschluß zur bicyclischen Verbindung VII bzw. XI geführt; nachfolgend wird beschrieben, wie sich aus den beiden benzologen Verbindungen mit Hilfe derselben Methode und eines zweiten Ringschlusses die tetra- bzw. pentacyclischen Systeme des Pyrens (XXIX) und des 3,4-Benzpyrens (XXX) aufbauen lassen.



XXIX



XXX

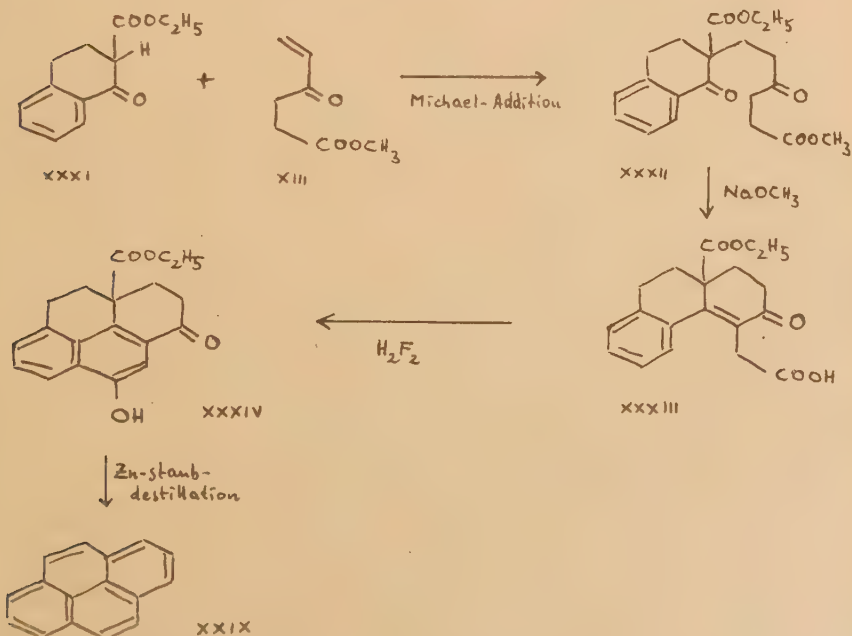
b) Eine neue Pyrensynthese

Seit der Entdeckung des Pyrens (XXIX) im Steinkohlenteer durch C.GRAEBE ³³⁾ im Jahre 1871 vergingen über 40 Jahre bis zur ersten Synthese dieses Kohlenwasserstoffs durch R. WEITZENBÖCK ^{36a)}. In der Folgezeit ist eine ganze Anzahl weiterer Synthesen durchgeführt worden, fünf davon allein in den letzten zehn Jahren. Der Anreiz zur Ausarbeitung neuer Pyrensynthesen kann nicht in der präparativen Darstellung dieses Kohlenwasserstoffes liegen, da er durch die Verbesserung seiner Gewinnung aus Steinkohlenteer ³⁴⁾ längst zu einem wohlfeilen Handelsprodukt geworden ist; vielmehr ist man an neuen Synthesewegen interessiert, die zu diesem Ringsystem führen. Dies ist von entscheidender Bedeutung bei der Synthese von Derivaten des Pyrens, unter denen besonders seine Homologen wegen ihres Vorkommens in den Produkten großtechnischer Kohle- und Oelverarbeitung (destruktive Steinkohlehydrierung; Catarylprozeß; Benzinsynthese nach dem Hochdruckverfahren) in neuerer Zeit viel untersucht werden. In diesem Zusammenhang berichten z.B. F.RUNGE und A.MECKELBURG ³⁵⁾, daß sie das 4,9-Dimethylpyren nur analog der Pyrensynthese von M.FREUND und K.FLEISCHER ^{36b)} erhalten konnten. Hierbei standen natürlich jene Methoden, welche von einer für den betreffenden Fall ungünstigen Ringkombination ausgehen, von vornherein außer Diskussion.

Betrachtet man nun die bekannten Pyrensynthesen ³⁶⁾ unter dem Gesichtspunkt der Ringkombination, von der sie ausgehen, so stellt man fest, daß die meisten von einer Anordnung ausgehen, die nur von einer der beiden Symmetrieachsen des Pyrenmoleküls durchschnitten wird; man gibt also entweder die Ringe ³⁷⁾ A und C (in Form eines geeignet substituierten Naphthalinkerns) vor ^{36b,c,f)} oder man geht von den Ringen B und D aus (in Form eines Diphenyl-

derivates ^{36 a,g,k)} bzw. zweier unverbundener, substituierter Benzolkerne ^{36 h)}). Die Folge davon ist ein symmetrischer Gang der Synthese, entsprechend der hohen Symmetrie des Pyrenmoleküls. Eine neuere Synthese ^{36 i)} geht zwar auch von den Ringen B und D aus, baut das Molekül aber auf völlig unsymmetrischem Wege auf, da der Ring A durch eine Äthylenbrücke zwischen B und D schon festgelegt ist. Die übrigen zwei Synthesen gehen von den Kombinationen B/A/D (A/D aromatisch, also eigentlich auch vom Naphthalin ausgehend) ^{36e)} bzw. A/D (Aromatisch) ^{36d)} aus.

Zum Unterschied von all diesen Pyrensynthesen geht unsere Synthese von der Ringkombination A/D mit aromatischem Ring D aus, was zusammen mit dem völlig asymmetrischen Gang besondere Möglichkeiten zur Einführung von Substituenten an definierter Stelle bietet. Vom leicht zugänglichen 2-Carbäthoxy-tetralon-(1) ³⁸⁾ (XXXI) führt sie in vier Stufen über die bisher unbekannten Verbindungen XXXII, XXXIII und XXXIV zum Pyren (XXIX):



Die Michael-Addition von XXXI an das Vinyl-(β -carbomethoxy- β -thyl)-keton (XIII) verläuft wie bei der Synthese der Octalone und Tetrahydro-indanone und liefert das 2-Carbäthoxy-2-(3-oxo-5-carbomethoxy-pentyl)-tetralon-(1) (XXXII) als äußerst dickflüssiges Öl (Sdp. 202-204°/0,01 Torr) in einer Ausbeute von 61 % d.Th.

Der Ringschluß mit äquimolarer Menge Natriummethylat in absol. Methanol ergibt in einer Ausbeute von 65 % d.Th. eine Säure vom Schmp. 141-143°, welcher nach den Ergebnissen bei der Synthese der Octalone und Tetrahydro-indanone die Struktur der 3-Oxo-11-carbäthoxy-1,2,3,9,10,11-hexahydro-phenanthren-essigsäure-(4) (XXXIII) zuzuschreiben ist. In vollem Einklang damit steht das UV-Absorptionsspektrum (in Äthanol) (s. Abb. 9):

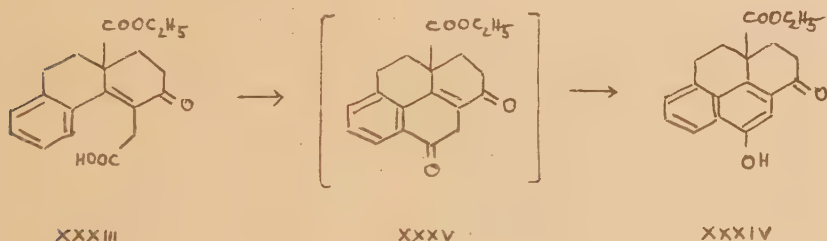
$$\lambda_{\max} = 283 \text{ m}\mu (\log \epsilon = 4,21);$$

$$\text{Schulter bei } 228 \text{ m}\mu (\log \epsilon = 3,95)$$

$$\lambda_{\min} = 245 \text{ m}\mu (\log \epsilon = 3,59).$$

A.L.WILDS und Mitarbb.²⁶⁾ haben bei der Untersuchung der UV-Absorption von Verbindungen, die mit dem Benzalaceton verwandt sind, gefunden, daß ein Benzolkern in Konjugation zur Doppelbindung eines α, β -ungesättigten Ketons das Hauptmaximum von der Gegend einfacher α, β -ungesättigter ketone (220 - 255 m μ)^{10b,c; 11a,b)} nach der doppelt ungesättigter Dienone (etwa 275-300 m μ)^{11d)} verschiebt, das heißt also, daß der Effekt eines Benzolkerns etwa dem einer weiteren Doppelbindung entspricht. Zusätzlich zum Hauptmaximum haben diese aromatischen ungesättigten Ketone ein Nebenmaximum bei etwa 220-225 m μ . Dieses Nebenmaximum zeigt sich bei unserer Verbindung XXXIII nur als Schulter an der zum Kurzwelligen hin weiter ansteigenden Absorptionskurve.)

Durch einen zweiten Ringschluß kann nun aus der Säure XXXIII bereits das dem Pyren zugrunde liegende Ringskelett erhalten werden. Dieser Ringschluß gelingt nach der Methode von L.F. FIESER³⁹⁾ mit wasserfreier Flußsäure. Man erhält in guter Ausbeute das 2a-Carbäthoxy-5-oxo-7-hydroxy-1,2,2a,3,4,5-hexahydro-pyren (XXXIV). Der neugeschlossene Ring hat sich also unter Enolisierung der bei solchen Ringschlüssen normalerweise entstehenden Ketogruppe (XXXV) in ein aromatisches System umgewandelt. Beispiele sind aus der Literatur bekannt⁴⁰⁾.



Die Substanz ist wenig löslich in den gebräuchlichen organischen Solvenzien, läßt sich aber aus hochsiedenden Lösungsmitteln, wie Anisol, gut umkristallisieren und in Form blaßgelber Kriställchen erhalten, die nach vorheriger Dunkelfärbung bei 255 - 258° unter Zersetzung schmelzen. Gemäß ihrem Phenolcharakter ist sie unlöslich in verd. Sodalösung, löst sich dagegen in verd. Natronlauge mit tiefgelber Farbe und wird durch Mineralsäuren und insbesondere durch Kohlendioxyd wieder ausgefällt. Mit Eisenchlorid gibt sie keine Färbung. Die Liebermannsche Phenolreaktion (Eintragen in eine Auflösung von Natriumnitrit in konz. Schwefelsäure) ergibt eine uncharakteristische olivgrüne Färbung; in konz. Schwefelsäure allein löst sich die Substanz mit schön orangegelber Farbe, die beim Erwärmen über Rot nach Braun umschlägt.

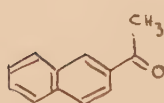
Im Ultrarot-Absorptionsspektrum (s. Abb. 16) macht sich die OH-Gruppe durch eine Bande bei $3,02\mu$ (3311cm^{-1}) bemerkbar. Lage, Intensität und Gestalt dieser Bande stimmen mit den Angaben in der Literatur ²⁸⁾ überein. Die Absorption der OH-Valenzschwingung, die sich bei frei vorliegender OH-Gruppe als scharfe Bande bei Wellenzahlen zwischen 3590 und 3650cm^{-1} zeigt, wird durch zwischenmolekulare Wasserstoffbindungen nach kleineren Frequenzen verschoben. Im Falle des Phenolkörpers XXXIV, dessen Absorption im festen Zustand (in KBr gepreßt) untersucht wurde, ist nun eine ziemlich starke polymere Assoziation anzunehmen, da die Moleküle im kristallinen Zustand so orientiert sind, daß sich maximal starke Wasserstoffbrücken ausbilden können ⁴¹⁾. Da in Kristallen alle Wasserstoffbindungen gleichwertig sind ²⁸⁾, ist hier keine so starke Verbreiterung der Bande zu beobachten wie etwa bei der Assoziation im flüssigen Zustand, bei welcher unterschiedlich ausgeprägte Wasserstoffbindungen nebeneinander vorliegen. Die Intensität der Bande wird durch die Assoziation gewöhnlich stark vergrößert ⁴²⁾. Dementsprechend zeigt der Phenolkörper XXXIV eine starke, nicht sehr scharfe Bande, deren Lage in den für solche polymer assoziierten Verbindungen angegebenen Bereich ²⁸⁾ von $3200 - 3400\text{cm}^{-1}$ fällt.

Für das Studium des UV-Absorptionsspektrums der Verbindung XXXIV (s. Tabelle 1 und Abb. 11) mußten die in der Literatur anzutreffenden Spektren vergleichbarer Verbindungen zu einer systematischen Bearbeitung herangezogen werden, da über dieses Gebiet noch keine zusammenfassende Untersuchung vorliegt.

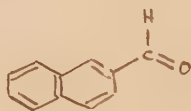
$\lambda_{\max}(\text{m}\mu)$	$\log \epsilon$	$\lambda_{\min}(\text{m}\mu)$	$\log \epsilon$
377	3,73	330	3,10
(313)	(3,63)	297	3,74
302	3,87	285	3,77
294	3,75	241	4,25
265	4,58		
(236)	(4,27)		
220	4,42		

Tabelle 1: Absorptionsspektrum von XXXIV in Äthanol (vgl. Abb. 11)
(Die Werte in Klammern beziehen sich auf Banden,
die nur als Schultern erscheinen.)

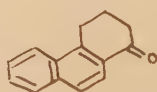
Hinsichtlich ihres Chromophors leitet sich die Verbindung XXXIV vom 2-Acetyl-naphthalin (XXXVI) ab. In der Literatur sind Untersuchungen der UV-Absorption mehrerer Verbindungen beschrieben, die wie XXXIV eine Oxogruppe in Konjugation zur 2-Stellung des Naphthalinkernes tragen. P. RAMART-LUCAS und M.J. HOCH ²⁷⁾ haben gezeigt, daß die UV-Absorptionsspektren des 2-Naphthaldehyds (XXXVII) und des 1-Oxo-1,2,3,4-tetrahydro-phenanthrens (XXXVIII) praktisch identisch sind, d.h. daß die Methylengruppen keinen merklichen Einfluß haben. Man wird also auch von den zusätzlichen Methylengruppen unserer Verbindung XXXIV keinen besonderen Effekt erwarten dürfen. Von Oxy-Verbindungen dieser Klasse sind die Absorptionsspektren des 1-Oxy- und des 3-Oxy-2-naphthaldehyds (XXXIX bzw. XL) veröffentlicht ⁴³⁾. Ferner steht das UV-Absorptionsspektrum des 1-Oxo-9-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-phenanthrens (XLI) zur Verfügung ⁴⁴⁾.



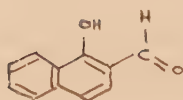
XXXVI



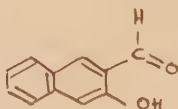
XXXVII



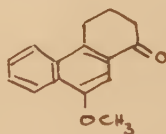
XXXVIII



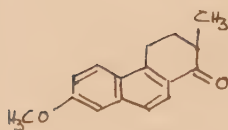
XXXIX



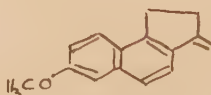
XL



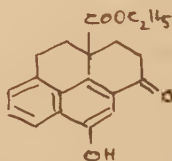
XLI



XLII



XLIII



XLIV

Die Spektren all dieser Verbindungen sind vom gleichen Habitus und zeigen drei charakteristische Banden, die sich auf Grund des vorhandenen Vergleichsmaterials (XXXVII, XXXVIII, XXXIX, XL, XLI) und unserer Verbindung XXXIV in ihrer Lage etwa wie folgt abgrenzen lassen:

- 1) ein breites Maximum in der Gegend von 345-390 $m\mu$, das zur Plateaubildung oder Aufspaltung neigt;
- 2) ein Maximum bei 285-305 $m\mu$, das in charakteristischer Weise beiderseits von Nebenmaximis (manchmal nur in Form von Schultern) flankiert ist;
- 3) ein überragendes Maximum bei 250-265 $m\mu$, das meist mehr oder weniger deutlich aufgespalten ist.

Eine Anzahl weiterer Verbindungen²⁷⁾, die sich von XXXVI bzw. XXXVII durch zusätzliche Methylgruppen in Nachbarschaft zur Carbonylgruppe ableiten, sowie das der Verbindung XXXVIII entsprechende Fünfringketon und dessen Dimethylderivat, fügen sich gleichfalls in dieses Schema.

Hinsichtlich der Extinktionskoeffizienten der drei Maxima zeigt sich bei dem vorliegenden Vergleichsmaterial ein regelmäßiger Anstieg vom Maximum bei 345-390 $m\mu$ ($\log \epsilon$ etwa 3,4-3,8) über das mittlere Maximum bei 285-305 $m\mu$ ($\log \epsilon$ etwa 3,8-4,1) zum Maximum bei 250-265 $m\mu$ ($\log \epsilon$ etwa 4,5-4,7), doch können diese relativ engen Grenzen der molaren Extinktionskoeffizienten ϵ rein zufällig bedingt sein; charakteristisch jedoch erscheinen Lage und Gestalt der Banden. Offensichtlich verändern Oxy- bzw. Methoxygruppen in 1-, 3-, bzw. 4-Stellung des Naphthalinkerns den Grundcharakter des Spektrums von XXXVI bzw. XXXVII nicht, sondern bewirken lediglich eine Verschiebung der Banden (besonders der breiten langwelligen Bande) nach dem Sichtbaren zu. Anders wirkt dagegen z.B. eine Methoxygruppe in 6-Stellung des Naphthalinkerns von Verbindungen, die sich vom 2-Naphthaldehyd ableiten: Beim 1-Oxo-2-

methyl-7-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-phenanthren ²⁶⁾
(XLII) und beim 3'-Methoxy-4,5-benzindanon-(1) ⁴⁴⁾ (XLIII)
ist die mittlere Bande verbreitert und ohne die charakteristische Struktur, während man statt der breiten langwelligen Bande des 2-Naphthaldehyds nur eine kaum angedeutete Biegung bzw. eine schmale Bande an der Flanke dieser mittleren Bande bemerkt.

Aus diesen Vergleichen mit den aus der Literatur bekannten UV-Absorptionsspektren von Verbindungen, die sich vom 2-Naphthaldehyd (XXXVII) ableiten, zeigt sich, daß das Spektrum unserer Verbindung durchaus mit der Struktur XXXIV im Einklang ist. Die breite langwellige Bande hat ihr Maximum bei 377 m μ , reicht also schon ins sichtbare Gebiet herüber, worauf die blaßgelbe Farbe von XXXIV zurückzuführen ist.

Die charakteristische mittlere Bande hat bei 302 m μ ihr Hauptmaximum, das von einer Schulter und einem kleineren Maximum flankiert ist. Bei der überragenden Spitze bei 265 m μ ist eine Aufspaltung kaum angedeutet. Ein weiteres Maximum bei 220 m μ erscheint bei keiner der Vergleichsverbindungen, was aber darauf beruhen dürfte, daß es bei diesen Verbindungen wegen seiner Lage nicht in den gemessenen Wellenlängenbereich fällt.

Die Überführung von XXXIV in den aromatischen Kohlenwasserstoff Pyren (XXIX) gelingt direkt durch Zinkstaubdestillation ⁴⁵⁾, obwohl die eingesetzte Substanz nicht zu verflüchtigen ist, ja nicht einmal unzersetzt schmilzt. Durch besonders sorgfältige Vermischung mit relativ viel Zinkstaub und durch Erhitzen in kleinen Anteilen lassen sich dennoch verhältnismäßig günstige Resultate erzielen. Die mildere Modifikation nach E. CLAR ⁴⁶⁾ ("Zinkstaubschmelze") war dagegen ohne Erfolg.

Aus dem erhaltenen Rohprodukt bekommt man durch chromatographische Reinigung und Umkristallisieren reines Pyren in vollkommen farblosen Kriställchen vom Schmp. 150-151°.

Der Mischschmelzpunkt mit Pyren anderer Herkunft (blaß-gelb, Schmelzp. 150-151 °) ergab keine Depression. Das rote Pikrat zeigte den Schmp. 222-223 ° (geringfügiges Sintern ab 215 °), in guter Übereinstimmung mit den Angaben in der Literatur ⁴⁷⁾.

Zur Reinigung des Pyrens ist noch zu bemerken, daß unser synthetisch erhaltenes Produkt, ähnlich wie der aus Steinkohlenteer gewonnene Stoff, zunächst schwer entfernbare gelbe Begleitstoffe ("Chrysogene") enthielt. Da das aus Teer gewonnene Pyren bei Anwendung der früher bekannten Reinigungsmethoden seine Färbung nicht verlor, hielt man es lange für einen gelben Kohlenwasserstoff, dem auf Grund seiner Farbe von G.GOLDSCHMIEDT ⁴⁸⁾ eine chinoide Struktur zugeschrieben wurde. Erst E.CLAR ⁴⁹⁾ konnte zeigen, daß die gelbe Farbe dem Pyren nicht eigentümlich ist, da sie beim Kochen mit Maleinsäure-anhydrid in Xylol verschwindet, während das Pyren selbst dabei nicht reagiert. Mit Hilfe der chromatographischen Absorptionsanalyse konnten schließlich A.WINTERSTEIN, K.SCHÖN und H.VETTER ⁵⁰⁾ als die gelben Verunreinigungen Tetracen und Naphtho-(1',2';2,3)-anthracen (Isopentaphen) und als weiteren Begleitstoff noch etwas Dibenzocumarin (Brasan) isolieren. Bei dieser chromatographischen Reinigung wurden von dem eingesetzten, handelsüblich reinen Pyren nur etwa 10% völlig farblos zurückerhalten.

Die erste chromatographische Reinigung unseres Rohproduktes aus der Zinkstaubdestillation ergab in einer Ausbeute von etwa 18 % d.Th. ein gelbliches Produkt vom Schmp. 130° (Sintern ab 120 °), das somit im Reinheitsgrad ungefähr dem von FREUND und FLEISCHER ^{36 b)} synthetisch erhaltenen Produkt vom Schmp. 134 ° (Sintern ab 120 °) entspricht. Auf die große Empfindlichkeit des Schmelzpunktes des Pyrens gegen geringste Verunreinigungen

gen wird von diesen und anderen Autoren ⁵¹⁾ ausdrücklich hingewiesen. Erst durch eine zweite chromatographische Reinigung wurde vollkommen farbloses Pyren vom Schmp. 149-150 ° erhalten, der nach dem Umkristallisieren aus Methanol bei 150-151 ° lag. Die Ausbeute sank durch diese Operationen auf 5,5 % d.Th., bezogen auf XXXIV.

Bei der Anwendung des hier beschriebenen Syntheseweges auf die Darstellung bisher unbekannter oder schwer zugänglicher Derivate des Pyrens besteht die Möglichkeit, die Ausbeute der letzten Stufe dadurch zu verbessern, daß man sie in Teilschritten ausführt, welche jeweils unter milderer Bedingungen verlaufen. Für die Entfernung der angulären Carbäthoxygruppe wurde bereits bei der 10-Carbäthoxy- $\Delta^{1,9}$ -octalen-(2)-essigsäure-(1) (VII) ein Beispiel gegeben.

Man würde danach in unserem Falle eine hydroaromatische Oxy-oxo-Verbindung erhalten, für deren schrittweise Reduktion und Dehydrierung in der neueren Literatur viele Analogiefälle zur Verfügung stünden. Die Wahl der Methode hinge im einzelnen von der Art der vorhandenen Substituenten ab; für den Grundkörper Pyren wählten wir den kürzesten Weg, um die Durchführbarkeit der neuen Synthese zu zeigen.

c) Eine neue Synthese des 3,4-Benzpyrens

Unter den Benzologen des Pyrens ist das 3,4-Benzpyren (XXX) von größtem Interesse, da es einer der am stärksten krebserregenden Stoffe ist, die bis jetzt bekannt sind. Seit seiner Isolierung aus Steinkohlenteerpech durch J.W.COOK, C.L.HEWETT und I.HIEGER ⁵²⁾ und seiner ersten Synthese durch J.W.COOK und C.L.HEWETT ⁵³⁾ ist dieser Kohlenwasserstoff ungemein vielseitig untersucht worden. Die Fortentwicklung der Kenntnisse und Theorien über Wesen und Entstehung bösartiger Tumore macht dabei experimentelle Arbeiten unter stets wechselnden Gesichtspunkten nötig; laufend wird in der Literatur über chemische, biochemische und physikalisch-chemische Untersuchungen des 3,4-Benzpyrens sowie über verfeinerte Nachweismethoden dieses Stoffes (z.B. in der Stadtluft ⁵⁴⁾, im Humus ⁵⁵⁾, im Tabakrauch ⁵⁶⁾) berichtet. Wegen seiner raschen und sicheren Wirkung wird 3,4-Benzpyren zur experimentellen Erzeugung von Tumoren viel verwendet (beim Bepinseln der Haut von Mäusen treten nach 90 bis 100 Tagen Carcinome auf; Injektion führt zu Sarkomen ⁵⁷⁾).

Auch eine Anzahl von Derivaten des 3,4-Benzpyrens ist auf carcinogene Wirksamkeit untersucht worden. Dabei ergaben sich recht wechselnde Befunde: Manche Gruppen (z.B. Tribrom-, Mononitro-, Dinitro-, Monoamino- und Sulfonsäure-Gruppe ⁵⁸⁾) heben die Aktivität auf, andere Gruppen beeinflussen sie nicht (so ist z.B. 8-Methyl-3,4-benzpyren ebenso wirksam wie 3,4-Benzpyren selbst ⁵⁹⁾). Oft wird die Aktivität abgeschwächt: z.B. gibt 8-Oxy-3,4-benzpyren erst nach über 69 Wochen Tumore, während 8-Methoxy-3,4-Benzpyren wieder ^(schr)aktiv ist ⁵⁹⁾. Die Kenntnisse über den Einfluß von Substituenten auf die krebserzeugende Wirkung des 3,4-Benzpyrens werden sich in dem Maße erweitern, wie

neue Derivate dieser Verbindung zugänglich werden.

Besonders interessant ist die biologische Verwindung des 3,4-Benzpyrens. So scheiden Ratten nach Injektion dieses Stoffes 6- und 10-Oxy-3,4-Benzpyren sowie 3,4-Benzpyren-5,8- und 5,10-ohigen aus ⁶¹⁾. Inwieweit bekannt von G. CALVERT und S. PATE ⁶²⁾ sogar eine gewisse Kollidation der biologischen Degradation des 3,4-Benzpyrens zeigen: In verschiedenen Zellfraktionen der Leber von Mäusen, denen kolloidales 3,4-Benzpyren injiziert worden war, wurden folgende Substanzen nachgewiesen: 8-(OH)-3-(OR')-8,9-dihydro-3,4-Benzpyren, 8-(OH)-8-oxo-8,9-dihydro-3,4-Benzpyren, 8-(OR)-3,4-Benzpyren und das schon bekannte 3,6-Dioxy-3,4-Benzpyren. Der Nachweis erfolgte mit Hilfe der Absorptions- und Fluoreszenzspektren; die Reste R und R' sind noch unbekannt.

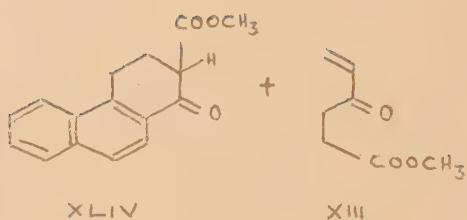
Aus diesen Beispielen geht hervor, daß zur Zeit der Derivate des 3,4-Benzpyrens erhöhtes Interesse zukommt. Da sich die verschiedensten Substituenten direkt in das 3,4-Benzpyren einfügen lassen, ist man bei der Darstellung neuer Derivate häufig auf eine Totalsynthese nach einer der bekannten Synthesen ⁶²⁾ des Grundkohlenwasserstoffes angewiesen. Die Möglichkeit zur Einführung von Substituenten an bestimmten Stellen hängt dabei weitgehend von der vorgegebenen Ringkombination und vom Auftreten reaktionsfähiger Gruppen während der Synthese ab.

Eine kurze Zusammenstellung der bisher beschriebenen Synthesen unter diesem Gesichtspunkt findet man im Anhang, Tafel 3. Dabei sind lediglich die Formelbilder der Ausgangsstoffe sowie derjenigen Verbindungen angegeben, bei denen im Verlauf der Synthese erstmalig das dem 3,4-Benzpyren zugrunde liegende Kohlenstoffgerüst auftritt. Die Überführung in das 3,4-Benzpyren kann dann in einer oder mehreren Stufen erfolgen, ist jedoch nur für die beiden ersten Synthesen von den betreffenden Autoren be-

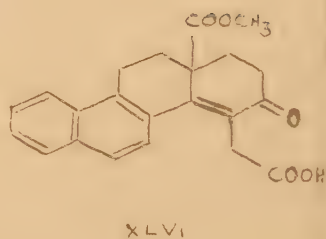
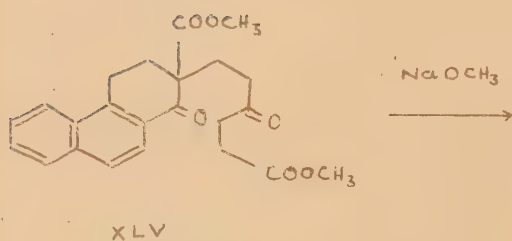
schrieben worden. Für die präparative Darstellung des 3,4-Benzpyrens selbst kommt nur die erste Synthese von J.W.COOK und C.L.HEWETT ^{62a)} in Betracht, die inzwischen von anderen Forschern wiederholt und etwas abgeändert wurde mit dem Erfolg, daß die Ausbeute kaum noch zu übertreffen ist. Am Schluß der Tafel sind zum Vergleich die entsprechenden Stufen XLIV und XLVII der in der vorliegenden Arbeit beschriebenen Synthese aufgeführt.

Infolge der unsymmetrischen Struktur des 3,4-Benzpyrens ist keine seiner substituierbaren Stellen einer anderen gleichwertig; deshalb ist hier in weit stärkerem Maße als bei dem zweifach symmetrischen Pyren zur Darstellung neuer Derivate eine möglichst große Auswahl an prinzipiellen Synthesewegen nötig. Wenn man bedenkt, daß beim 3,4-Benzpyren schon jeweils 12 verschiedene monosubstituierte Derivate möglich sind, so erscheint die Zahl der bisher bekannten Synthesen noch recht gering.

Mit Hilfe der im vorigen Kapitel beschriebenen Methoden, die zu einer Synthese des Pyrens geführt hatten, konnte nun eine weitere Synthese des 3,4-Benzpyrens ausgearbeitet werden; sie führt vom gut zugänglichen 1-Oxo-2-carbomethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-phenanthren ⁶³⁾ (XLIV) in 4 Stufen über die bisher unbekannten Verbindungen XLV, XLVI und XLVII zum 3,4-Benzpyren (XXX).



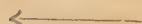
↓
 Michael-
 Addition

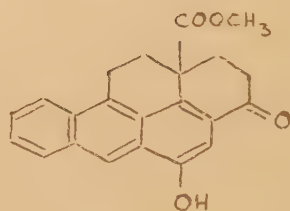
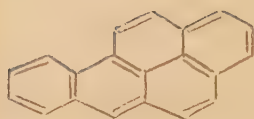




 H_2F_2

Zinkstaub-
 destillation





Die Michael-Addition des β -Keto-carbonsäureesters XLIV an das Vinyl-(β -carbomethoxy-äthyl)-keton (XIII) nach der bereits bei der Synthese der Octalone, Tetrahydroindanone und des Pyrens bewährten Methode ergibt das 1-Oxo-2-carbomethoxy-2-(3-oxo-5-carbomethoxy-pentyl)-1,2,3,4-tetrahydro-phenanthren (XLV). Während jedoch die entsprechenden Michael-Addukte der übrigen β -Keto-carbonsäureester dickflüssige Öle darstellten, die nicht zur Kristallisation zu bringen waren, fällt die Verbindung XLV bereits in kristallisierter, praktisch reiner Form in einer Ausbeute von 73 % d.Th. an. Aus diesem Produkt vom Schmp. 115-117 ° wird durch Umkristallisieren aus Methanol die analysenreine Verbindung vom Schmp. 116-117 ° (farblose, gut ausgebildete Kristalle) erhalten.

Zum Ringschluß wird XLV mit äquimolarer Menge Natrium-methylat in absol.Methanol unter milden Bedingungen behandelt und liefert so in einer Rohausbeute von fast 90 % d.Th. die 2a-Carbomethoxy-5-oxo-1,2,2a,3,4,5-hexahydrochrysen-essigsäure-(6) (XLVI). Durch Umkristallisieren erhält man die reine Verbindung in farblosen Kristallen vom Schmp. 218-219 ° (vorheriges Sintern) in einer Ausbeute von etwa 76 % d.Th.

Zum Unterschied von der entsprechenden, bei der Pyrensynthese auftretenden Verbindung XXXIII, die mit 2,4-Dinitro-phenylhydrazin in Methanol stets ein öliges Kondensationsprodukt geliefert hatte, reagiert die Keto-carbonsäure XLVI außerordentlich rasch unter Abscheidung eines dunkelroten, feinkristallinen Niederschlages. Infolge der kurzen Einwirkungsdauer kann dabei keine Veresterung der freien Carboxylgruppe eintreten, wie auch die Analyse des entstandenen 2,4-Dinitrophenyl-hydrazons zeigt.

Im Gegensatz dazu war bei den entsprechenden Verbindungen aus der Reihe der Octalone und Tetrahydro-indanone (VII, XI und XX) stets eine Veresterung des freien Carboxyls eingetreten. Das unterschiedliche Verhalten wird verständlich, wenn man berücksichtigt, daß die Keto-gruppe dieser Verbindungen offensichtlich viel langsamer reagiert als die von XLVI, daß ferner ihr Kondensationsprodukt längere Zeit gelöst bleibt und daß schließlich die sterische Behinderung des Carboxyls fortfällt, wie sie sicherlich bei XLVI durch den Naphthokern einerseits und die sehr rasch ins Molekül eintretende 2,4-Dinitro-phenylhydrazon-Gruppe andererseits gegeben ist.

λ (m μ) max	log ϵ	λ (m μ) min	log ϵ
(350)	(3,70)	289,5	4,14
311	4,30	244,5	4,07
277	4,51		
(273)	(4,46)		
222,5	4,54		

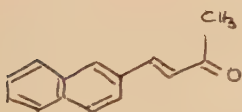
Tabelle 2: UV-Absorptionsspektrum von XLVI in Äthanol (vgl. Abb. 10).

(Die Werte in Klammern beziehen sich auf Banden, die nur als Schultern erscheinen).

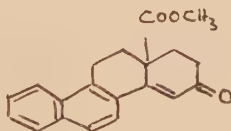
Das UV-Absorptionsspektrum (s. Tabelle 2 und Abb. 10) stimmt mit der Struktur XLVI überein: A.L.WILDS und Mitarbb. ²⁶⁾ haben eine Anzahl α,β -ungesättigter Ketone untersucht, deren Doppelbindung in Konjugation zur 2-Stellung des Naphthalin-Kernes steht; die Absorptionsspektren dieser mit dem 2-Naphthalaceton (XLVIII) verwandten Ketone sind alle vom gleichen Typ und zeigen drei Hauptbanden:

- 1) ein starkes Maximum bei 310-315 $m\mu$;
- 2) eine aufgespaltene Spitze in der Gegend von 265-280 $m\mu$ mit dem höheren Maximum bei 273-280 $m\mu$;
- 3) ein Maximum um 220 $m\mu$.

Die Verbindung XLVI zeigt die entsprechenden Maxima bei 311, 277 und 222,5 $m\mu$. Das zweite, niedrigere Maximum der charakteristischen Doppelbande ist nur als Schulter (bei 273 $m\mu$) ausgebildet, wie dies z.B. auch beim 2-Naphthalaceton ²⁶⁾ (XLVIII) selbst der Fall ist.



XLVI



XLIX

Eine sehr enge Übereinstimmung besteht erwartungsgemäß mit dem gleichfalls von A.L.WILDS und Mitarbb. ²⁶⁾ untersuchten Absorptionsspektrum des 2a-Carbomethoxy-5-oxo-1,2,2a,3,4,5-hexahydro-chrysens (XLIX), dessen Hauptbanden in Athanol bei 317, 279 und 221 $m\mu$ ($\log \epsilon = 4,43$; 4,46; 4,35) liegen. Das zweite, niedrigere Maximum der Doppelbande ist hier deutlicher ausgebildet und liegt bei 270,5 $m\mu$ ($\log \epsilon = 4,37$).

In Analogie zu der vorhin beschriebenen Pyrensynthese mußte nun ein zweiter Ringschluß von der Verbindung XLVI zu einem Phenolkörper mit dem Kohlenstoffgerüst des

3,4-Benzpyrens führen. Da das niedere Benzologe XXXIV von blaßgelber Farbe ist, war die stark bathochrome Wirkung des zusätzlichen, linear kondensierten Benzolkerns ("Anellierungseffekt" ⁶⁴) bereits im Sichtbaren zu erwarten, während bei den entsprechenden Verbindungen XXXIII bzw. XLVI der vorausgehenden Stufe dieser Effekt nur aus der Verschiebung der UV-Absorption (vgl. Abb. 9 und Abb. 10) nach dem Langwelligen entnommen werden konnte.

In der Tat ist das durch Ringschluß mit wasserfreier Flußsäure erhaltene 6-Hydroxy-8-oxo-10a-carbomethoxy-1,2,8,9,10, 10a-hexahydro-3,4-benzpyren (XLVII) eine tiefgelbe Verbindung. Die Ausbeute ist nahezu quantitativ (98 % d.Th.). Die in den gebräuchlichen Solvenzien schwerlösliche Verbindung kann aus Anisol oder aus einem Gemisch von Anisol und o-Dichlorbenzol umkristallisiert werden. Der Zersetzungspunkt liegt bei 280-283 °, nachdem schon ab etwa 220 ° eine allmähliche Dunkelfärbung festzustellen ist.

Der phenolische Charakter dieser Verbindung ist bereits so abgeschwächt, daß sich die Kriställchen in verd. Natronlauge nur oberflächlich rot färben, ohne in Lösung zu gehen. Bei einer Erhöhung der Basizität durch Verwendung alkoholischer Kalilauge geht die Verbindung jedoch mit tief orangeroter Farbe in Lösung. Auch hier zeigt sich also die farbvertiefende Wirkung des linear kondensierten Benzolringes. (Das niedere Benzologe XXXIV löste sich in Natronlauge und in alkoholischer Lauge mit tiefgelber Farbe). Die Liebermannsche Phenolreaktion gibt (wie bei XXXIV) eine wenig charakteristische olivgrüne Färbung.

Wie sein niederes Benzologes XXXIV löst sich der Phenolkörper XLVII in kalter konz. Schwefelsäure mit orange-gelber Farbe; zum Unterschied von XXXIV, dessen Lösung sich beim Erwärmen über Rot nach Braungrau verfärbt, er-

hält man beim Erwärmen der Lösung des Benzologen XLVII eine tiefviolette Färbung, die beim Erhitzen auf 130-140° allmählich grauviolett wird. Auch hier zeigt sich also eine Farbvertiefung gegenüber dem niederen Benzologen, die wahrscheinlich ebenfalls auf dem bathochromen Effekt der Anellierung beruht. Der Farbton der violetten Lösung wie auch die erstaunliche Färbekraft bei Zugabe weiterer Mengen konz. Schwefelsäure erinnern an die Farbeigenschaften wäßriger KMnO_4 -Lösungen.

Die OH-Gruppe macht sich im UR-Spektrum von XLVII (s. Abb. 17) durch eine sehr starke Bande bei 3311cm^{-1} ($3,02\mu$) bemerkbar. Lage und Gestalt dieser Bande sind dieselben wie beim niederen Benzologen XXXIV und wurden bereits dort eingehend diskutiert.

λ_{max} (m μ)	log ϵ	λ_{min} (m μ)	log ϵ
435	3,79	387	3,52
(420)	(3,77)	365	3,48
376	3,72	346	3,36
357	3,58	332	3,34
340	3,43	282	4,31
300	4,46	216	3,99
270	4,78		
(263)	(4,72)		
(252-245)	(4,33)		

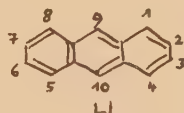
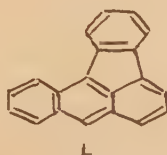
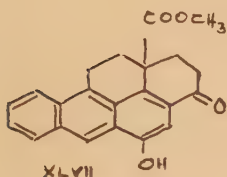
Tabelle 3: Absorptionsspektrum von XLVII in Äthanol (vgl. Abb. 12).
(Die Werte in Klammern beziehen sich auf Banden, die nur als Schultern erscheinen.)

Das Absorptionsspektrum von XLVII im Sichtbaren und Ultravioletten (s.Tab.3 und Abb. 12) zeigt im Vergleich zum niederen Benzologen XXXIV eine kompliziertere Struktur und eine weitere Intensitätserhöhung der entsprechenden Banden. Die langwellige Bande liegt bereits im Sichtbaren ($\lambda_{\max} = 435 \text{ m}\mu$; $\log \epsilon = 3,79$) und bedingt die intensiv gelbe Farbe von XLVII. Aus der Literatur sind keine Absorptionsspektren von Verbindungen mit einem Chromophor bekannt, der dem unserer Verbindung XLVII unmittelbar zu vergleichen wäre. Interessant ist jedoch die große Ähnlichkeit des Absorptionsspektrums von XLVII mit dem des 2,3-Benzfluoranthens ⁶⁵⁾ (L), also eines reinen Kohlenwasserstoffs. Beide Absorptionskurven stimmen in ihrem Verlauf weitgehend überein; Lage und Intensität einander entsprechender Banden (s.Tab. 4) bewegen sich innerhalb der Grenzen, die man bei Verbindungen gleicher spektraler Zugehörigkeit kennt.

Banden des 2,3-Benzfluoranthens (L) (in Athanol) ⁶⁵⁾		Entsprechende Banden von XLVII (in Äthanol)	
$\lambda_{\max}$ (m μ)	$\log \epsilon$	$\lambda_{\max}$ (m μ)	$\log \epsilon$
p: 428	3,9	435	3,79
α : 363	3,7	376	3,72
346	3,45	357	3,58
β : 308	3,9	300	4,46
β' : 256	4,85	270	4,78

Tabelle 4: Vergleich der Absorptionsspektren des 2,3-Benzfluoranthens (L) und des 6-Hydroxy-8-oxo-10a-carbomethoxy-1,2,8,9,10- hexahydro-3,4-benzpyrens (XLVII)

Bei der Kompliziertheit der verglichenen Spektren kann die weitgehende Übereinstimmung nicht zufälliger Natur sein, sondern muß auf einer wesentlichen Verwandtschaft der zugrunde liegenden Chromophore beruhen. Diese ist so zu erklären, daß beim 2,3-Benzfluoranthren (L) der gleichzeitig mit der 1- und der 9-Stellung des Anthracensystems (LI) konjugierte Benz kern einen ähnlichen Einfluß auf die Absorption hat wie bei XLVII die Oxo-Gruppe in Konjugation zur 2-Stellung des Anthracenteiles.



Auch ist bei L wie bei XLVII die eine meso-Stellung des Anthracensystems substituiert. Die Hydroxygruppe von XLVII (in 4-Stellung des Anthracenteiles) dürfte von geringerem Einfluß auf die Absorption sein.

Als letzte Stufe der Synthese wird der Phenolkörper XLVII durch Zinkstaubdestillation in das 3,4-Benzpyren (XXX) übergeführt.

Bei den Versuchen, die bei der Pyrensynthese angewandte Methode zu verbessern, wurde auch eine Zinkstaubdestillation mit einer größeren Menge XLVII, gut vermischt mit der fünfzigfachen Menge Zinkstaub, nach der üblichen Methode ausgeführt, d.h. im Glasrohr unter Durchleiten von Wasserstoff und Überleiten des Destillats über eine glühende Schicht von Bimssteinbrocken, die mit Zinkstaub überzogen sind. Dabei wurde festgestellt, daß das im freien Rohrende in unbedeutender Menge kondensierte Produkt nur von einer geringen Schicht stammen konnte, die

unmittelbar vor der Bimsstein-Zinkstaub-Zone gelegen war. Der größere Teil war offensichtlich verkohlt, wohl infolge erneuten Zusammentreffens mit dem stark sauerstoffhaltigen Ausgangsmaterial in der Hitze. Zum Teil war das Produkt sogar gegen den Wasserstoffstrom destilliert, was auch durch sehr langsame Fortführung des Ringofens und durch relativ große Strömungsgeschwindigkeit des Wasserstoffs nicht ganz zu verhindern war und sicher auf den reichlich entstehenden Wasserdampf zurückzuführen ist.

Diese Beobachtungen gaben nun den Anlaß, eine besondere Modifikation der Zinkstaubdestillation für solche nicht-flüchtigen, stark sauerstoffhaltigen und bei höherer Temperatur zersetzlichen Substanzen auszuarbeiten. Eine solche Methode muß zwei wesentliche Punkte berücksichtigen:

- 1) Der Ausgangsstoff muß mit der Oberfläche der Zinkstaubteilchen möglichst innigen Kontakt haben.
- 2) Das gebildete Produkt muß möglichst rasch aus der Reaktionszone entfernt werden, da es bei erneutem Zusammentreffen mit dem stark sauerstoffhaltigen Material in der Hitze ebenfalls verkohlen kann.

Der ersten Forderung wird durch sorgfältige Vermischung mit relativ viel Zinkstaub Rechnung getragen. Der zweite Punkt verlangt ein Erhitzen des Substanzgemenges in kleinen Anteilen. Dies wurde bei der Pyrensynthese durch Ausföhrung der Reaktion in mehreren Reagenzglasansätzen erreicht. Durch das nunmehr beschriebene Verfahren werden größere Ansätze ermöglicht, wobei gleichzeitig die Vorteile der Standardmethode (Arbeiten im Wasserstoffstrom; Destillation durch eine glühende Zinkstaubschicht) gegeben sind. Dies wird durch eine besondere Art der Rohrfüllung erreicht: Das fein verriebene Gemisch der Substanz mit der fünfzigfachen Menge Zinkstaub wird in kleinen Anteilen in ein Glasrohr eingefüllt, wobei jeder An-

teil beiderseits von einer Schicht reinen Zinkstaubs eingeschlossen und von der nächsten Gruppe durch eine ausreichende Lage zerfaserten Asbests isoliert ist. Nun wird unter Durchleiten von Wasserstoff zuerst die am Ausstromende liegende Zone erhitzt. Die beiderseitigen Zinkstaubschichten werden dabei gleichzeitig mit dem Substanzgemisch aufgeheizt; das entstehende Produkt muß somit auf jeden Fall durch eine heiße Zinkstaubschicht destillieren, und zwar auch der Teil, der gegen den Wasserstoffstrom destilliert. Das Kondensat, das sich in den auf beiden Seiten angrenzenden Asbestschichten niederschlägt, kann jetzt nicht mehr mit dem in der nächsten Zone enthaltenen Ausgangsmaterial in Berührung kommen. So werden nacheinander alle Zonen einzeln erhitzt. Zur Isolierung des Destillats drückt man mit Hilfe von Preßluft ein geeignetes Lösungsmittel durch das Rohr. Unter Umständen empfiehlt es sich, zur Aufnahme des bei der Reaktion gebildeten Wassers ein besonderes Lösungsmittel voranzuschicken oder beizumischen, falls nicht ohnehin ein mit Wasser mischbares Solvens verwendet wird, wie Aceton im Falle des 3,4-Benzpyrens.

Nach chromatographischer Reinigung des Rohproduktes und nach Umkristallisieren erhält man so reines 3,4-Benzpyren in blaßgelben Nadelchen vom Schmp. 176-176,5 ° (leichtes Sintern bei 175 °). Der Mischschmelzpunkt mit einem Handelspräparat zeigte keine Erniedrigung. Die Ausbeute an reinem Produkt betrug 7,5 % d.Th., bezogen auf XLVII. Das dunkelrote Pikrat schmolz bei 197-198 °, in guter Übereinstimmung mit den Angaben in der Literatur.

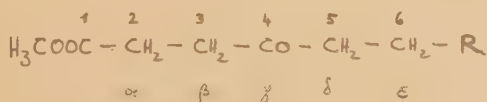
Zusammenfassend kann festgestellt werden, daß die vorstehend beschriebene Synthese des 3,4-Benzpyrens in allen Stufen bessere Ausbeuten ergab als die entsprechende Synthese des Pyrens. Als besonders günstig (wegen des zu erwartenden hohen Siedepunktes) erwies sich der

Umstand, daß das Michael-Addukt XLV eine kristallisierte Verbindung ist, im Gegensatz zu den bei den anderen Synthesen erhaltenen Michael-Addukten des Vinyl- (β -carbo-methoxy-äthyl)-ketons. Abgesehen von der letzten Stufe verlief also die gesamte Synthese- auch in der Aufarbeitung der Reaktionsprodukte - unter sehr milden Bedingungen; dies berechtigt zu der Hoffnung, daß der neue Syntheseweg auf weitere, kompliziertere Ringsysteme anwendbar ist, zumal noch die Möglichkeit besteht, die letzte Stufe durch Ausführung in Teilschritten den jeweiligen Gegebenheiten anzupassen (vgl. dazu das beim Pyren Gesagte). Zunächst aber eröffnen sich Möglichkeiten zur Darstellung neuer Derivate des 3,4-Benzpyrens, die für die Erforschung des Krebsproblems von großem Interesse sind.

B. Synthesen langkettiger Keto-carbonsäuren, ausgehend von Vinyl-(α -carboalkoxy-alkyl)-ketonen und Verbindungen mit aktivierten Wasserstoffatomen

1. Einleitung

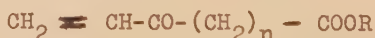
Alle in den vorangehenden Abschnitten beschriebenen Synthesen haben als erste Stufe die Michael-Addition eines mehr oder weniger komplizierten β -Keto-carbonsäureesters an das Vinyl-(α -carboalkoxy-äthyl)-keton (XIII) gemeinam. Die Substitution des aciden Wasserstoffatoms des β -Keto-carbonsäureesters durch den eigentlichen 5-Oxo-5-carbo-methoxy-pentyl-Rest geschah dabei stets zu dem Zweck, nachfolgend einen bzw. zwei Ringschlüsse zu ermöglichen. Betrachtet man nun die Michael-Addukte V, XIV, XII, XXXII und XLV unter dem Gesichtspunkt des ihnen gemeinsamen Molekülteiles, so findet man, daß sie sämtlich Abkömmlinge der 4-Oxo-hexansäure-(1) (β -Keto-capronsäure) sind, die in 6-Stellung (ϵ -Stellung) verschiedene Reste R tragen:



Diese Betrachtungsweise eröffnet neue Synthesewege, die zu einer Vielzahl von substituierten und unsubstituierten Mono- und Dicarbonsäuren mit einer oder mehreren Ketogruppen führen, durch deren Reduktion nach bekannten Methoden auch noch die zugrunde liegenden Säuren zugänglich würden.

Die Anwendbarkeit der Methode ist außerordentlich mannigfaltig, da man in der Wahl der Ausgangsstoffe zwei grundsätzliche Freiheitsgrade hat:

- 1) Die Auswahl an Verbindungen mit aktivierten Wasserstoffatomen ist groß und erstreckt sich nicht nur auf β -Dicarbonyl-Verbindungen (Typ des Acetessigesters, des Malonesters, des Cyclohexan-1,3-dions u.a.), sondern umfaßt auch Heterocyclen wie Furan und Pyrrol, die durch die Möglichkeit einer Ringöffnung vor allem zur Darstellung sehr langkettiger Polyketo-mono- bzw. -dicarbonsäuren geeignet sind. Bei Verbindungen mit zwei aktivierten H-Atomen hat man ferner die Wahl, an eines oder an zwei Moleküle der Vinylkomponente zu addieren, bzw. vorher eines der H-Atome durch irgendeinen Substituenten zu ersetzen, wodurch substituierte Keto-Carbonsäuren in großer Zahl darzustellen sind.
- 2) Man ist andererseits nicht auf das Vinyl-(β -carbomethoxyäthyl)-keton beschränkt, sondern kann grundsätzlich alle Glieder dieser Reihe der Vinyl-(ω -carbalkoxyalkyl)-ketone einsetzen:



Davon sind bis jetzt die Glieder mit $n = 1 \dots 4$ bekannt, doch stehen der Darstellung höherer Homologen keine prinzipiellen Hindernisse entgegen, zumal mit der in der vorliegenden Arbeit beschriebenen Methode (HCl-Abspaltung aus dem Chlorketon mittels Triäthylamin bei mäßiger Temperatur) ein besonders schonendes Verfahren zur Verfügung steht. Dieses Verfahren - zunächst für das Vinyl-(β -carbomethoxyäthyl)-keton (XIII) ausgearbeitet - zeigte auch bei der Darstellung der nachfolgenden höheren Homologen ($n = 3$ bzw. 4)

günstige Ergebnisse, so daß in dieser Richtung noch eine bedeutende Erweiterung der Synthesemöglichkeiten offensteht.

In den folgenden Abschnitten wird an typischen Beispielen gezeigt, wie sich diese Synthesen praktisch durchführen lassen. Dabei wurde aus der Klasse der β -Dicarbonylverbindungen ein substituierter Malonester als Ausgangsmaterial gewählt, in der Reihe der Heterocyclen wurde mit 2-Methylfuran (Silvan) sowie mit Pyrrol gearbeitet. Als Vinylkomponenten wurden außer dem Vinyl-(β -carbomethoxy-äthyl)-keton (XIII) zum Teil auch seine beiden nächst höheren Homologen (LXIV, LXIX) eingesetzt; damit wurde gezeigt, daß auch diese zweite, sehr wesentliche Variationsmöglichkeit im Bedarfsfalle zur Verfügung steht.

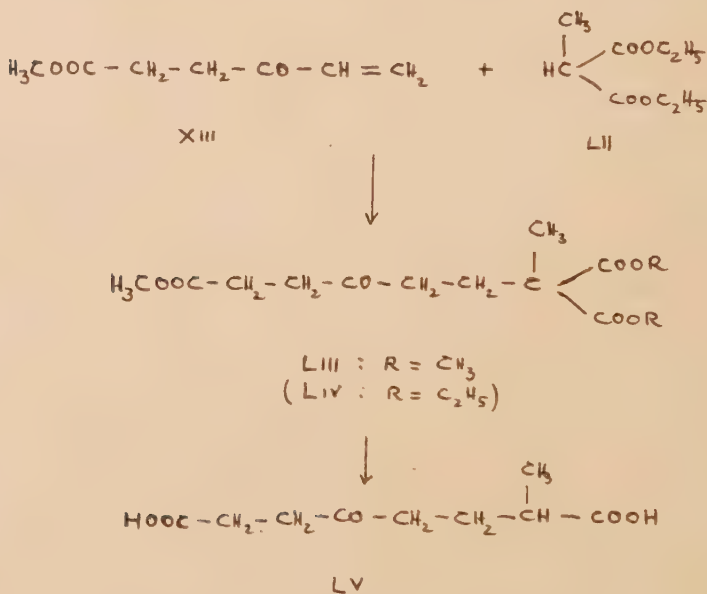
2. 2-Methyl-5-oxo-octandisäure-(1,8).

Ein verallgemeinerungsfähiges Verfahren zur Darstellung langkettiger Keto-dicarbonsäuren

Nachdem in den vorausgehenden Kapiteln bereits eine Anzahl von β -Keto-carbonsäureestern als Komponenten für Michael-Additionen an das Vinyl-(β -carbomethoxy-äthyl)-keton (XIII) verwendet worden war, soll nun an einem anderen Beispiel aus der großen Klasse der β -Dicarbonylverbindungen, nämlich einem γ -Dicarbonsäureester, die Anwendung dieser Reaktion auf die Synthese langkettiger Keto-dicarbonsäuren gezeigt werden.

Als typisches Beispiel wurde die Michael-Addition des Methyl-malonsäurediäthylesters (LII) an das Vinyl-(β -carbomethoxy-äthyl)-keton (XIII) gewählt. Sie ergibt in etwa 80-proz. Ausbeute ein farb- und geruchloses Öl.

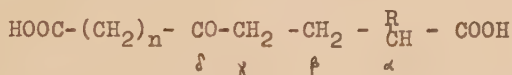
Wie die Analyse dieser Verbindung zeigt, hatte dabei vollständige Umesterung der beiden Carbäthoxygruppen von L_{II} durch das im Reaktionsmedium vorhandene Methanol stattgefunden. Die gefundenen Werte stimmen sehr gut auf das 1,6,6-Tricarbomethoxy-heptanon-(3) (L_{III}), während der für LIV berechnete Kohlenstoffgehalt um 2,8 % und der Wasserstoffgehalt um 0,66 % höher liegt als der für L_{III} berechnete.



Verseifung und Decarboxylierung von L_{III} lassen sich in einer Stufe ausführen. Die besten Ergebnisse wurden durch Kochen mit Salzsäure erzielt, da sich diese durch Abdampfen restlos beseitigen läßt; dadurch kann eine Extraktion des Endproduktes, die infolge seiner beträchtlichen Wasserlöslichkeit recht verlustreich ist, vermieden werden. Man

erhält so in sehr guter Ausbeute (94,5 % d.Th., bez. auf L_{III}) die 2-Methyl-5-oxo-octandisäure-(1,8) (α -Methyl- δ -keto-korksäure) (LV) in praktisch reiner Form (Schmp. 108-110 °). Die analysenreine Verbindung schmilzt bei 109,5 - 111,5 °, in guter Übereinstimmung mit I.N. NAZAROV und S.I. ZAVYALOV ⁶⁶⁾, welche einen Schmp. von 107 - 109 ° angeben. Die genannten Autoren hatten die Säure beim Ozon-Abbau einer komplizierteren Verbindung erhalten. Durch die vorstehend beschriebene Methode ist die α -Methyl- δ -keto-korksäure nun auch synthetisch zugänglich.

Da die Möglichkeit besteht, statt L_{II} auch anders substituierte Malonester einzusetzen, die ja in großer Auswahl zugänglich sind, diese andererseits auch an die Homologen des Vinyl- (β -carbomethoxy-äthyl)-ketons (XIII) addiert werden können, ist hiermit ein einfacher Weg zur Reihe der α -substituierten, langkettigen δ -Keto- α,ω -dicarbonsäuren:



gewiesen.

Viele Verbindungen dieser Reihe sind bis jetzt noch nicht oder nur schwer zugänglich. Das gleiche gilt für die durch Reduktion der Ketogruppe nach bekannten Methoden ²⁾ darstellbaren α -substituierten langkettigen α,ω -Dicarbonsäuren. Durch Verwendung von Malonester selbst wären schließlich auch die unsubstituierten δ -Keto- α,ω -dicarbonsäuren zugänglich.

3. Verfahren zur Darstellung langkettiger Triketo-carbonsäuren über Furan-Derivate

In der Reihe der Fünfring-Diene Cyclopentadien (LVI), Furan (LVII), Pyrrol (LVIII), Thiophen (LIX) nimmt das Furan hin-



LVI



LVII

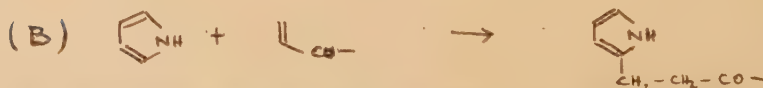


LVIII



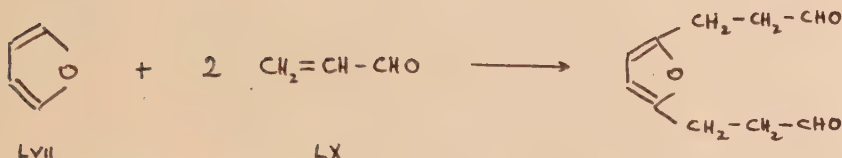
LIX

sichtlich seines Verhaltens gegenüber dienophilen Verbindungen (z.B. α,β -ungesättigten Carbonylverbindungen) eine Mittelstellung ein: Während das Cyclopentadien (LVI) mit Philodienen eine normale Diensynthese eingeht (Addition in 1,4-Stellung unter Bildung eines Sechsrings mit Methylenbrücke Schema A) und andererseits das Pyrrol (LVIII) stets unter "substituierender Addition" ⁶⁷⁾ reagiert (Anlagerung unter Verschiebung von Wasserstoff; Schema B), kann das Furan (LVII) nach beiden Arten in Reaktion treten. Nach Schema A reagiert es allerdings nur mit starken Philodienen (z.B. Maleinsäureanhydrid). So nahm man noch längere Zeit nach



dem Erscheinen der ersten Arbeit ⁶⁸⁾ in dieser Richtung an, daß sich das Furan gegenüber Philodienen so verhält wie das Cyclopentadien und nicht wie das Pyrrol.

Erst durch die Beobachtung von S.M.SCHERLIN und Mitarbb. ⁶⁹⁾ daß sich ein Molekül Furan (LVII) unter dem katalytischen Einfluß von Schwefeldioxyd an zwei Moleküle Acrolein (LX) anlagert, wurde gezeigt, daß der Charakter der Reaktion nicht nur vom verwendeten Dien, sondern auch von der zweiten Komponente abhängt. Die Autoren nahmen für den beobachteten Fall "substituierende Addition" an:

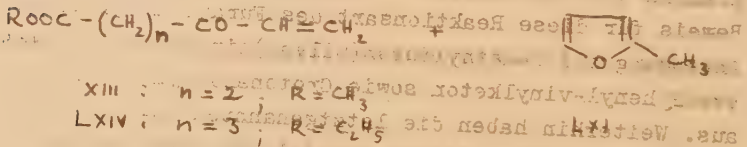


K. ALDER und C. H. SCHMIDT⁷⁰⁾ erbrachten dann den exakten Beweis für diese Reaktionsart des Furans und dehnten die Anwendung auf 2-Methylfuran (Silvan) einerseits und Methyl- bzw. Phenyl-vinylketon sowie Crotonaldehyd andererseits aus. Weiterhin haben die letztgenannten Autoren diese Reaktion zur präparativen Darstellung langkettiger Tri- und Tetraketone ausgenutzt, indem sie den Furanring nach der Addition hydrolytisch öffneten.

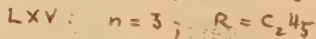
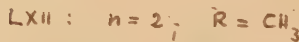
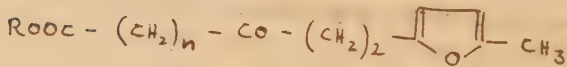
Diese gesicherten Ergebnisse erschienen nun interessant im Hinblick auf die Versuche, die im Rahmen der vorliegenden Arbeit zum Ziele hatten, die weitgehende Verwendbarkeit der Vinyl-(α -carbalkoxy-alkyl)-ketone für Synthesen langkettiger Carbonsäuren zu zeigen; hatte man bei den einfacheren Vinylketonen langkettige Tri- bzw. Tetraketone erhalten- je nachdem, ob das Furan ein- oder beidseitig zur Reaktion gebracht wurde - so war bei Verwendung von Vinyl-(α -carbalkoxy-alkyl)-ketonen die Möglichkeit gegeben, auf entsprechende Weise zu langkettigen Tri- oder Tetraketone-dicarbonsäuren mit endständigen Carboxylgruppen zu kommen.

Dieser Syntheseweg wurde an zwei Beispielen durchgeführt. Zunächst wurde das 2-Methylfuran (Silvan) (LXI) an das Vinyl-(β -carbomethoxy-äthyl)-keton (XIII) unter dem katalytischen Einfluß von SO_2 nach der Arbeitsweise von K. ALDER und C. H. SCHMIDT⁷⁰⁾ addiert: Man erhält das 2-Methyl-5-(3-oxo-5-carbomethoxy-pentyl)-furan (LXII) als ölige Flüssigkeit in einer Ausbeute von 54 % d. Th., was etwa den Ausbeuten entspricht, welche die genannten Autoren bei Verwendung der einfacheren Vinylketone erreichten. Die hydrolytische Aufspaltung des Furanringes unter gleichzeitiger Verseifung der Carbomethoxy-Gruppe wird durch Kochen mit Salzsäure erreicht. Besonders gute Ergebnisse wurden dabei

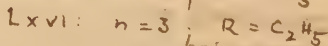
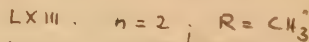
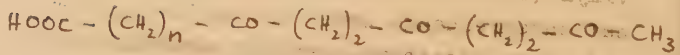
erzielt, wenn in einem Zweiphasensystem Salzsäure-Methanol, Benzol-Methanol in Stickstoffatmosphäre gearbeitet wurde. Die 4,710 -Trioxo-undecansäure-(1) (LXIII) wird so in einer Ausbeute von über 78 % d.Th. in farblosen Kristallschuppen vom Schmp. 108-110° erhalten. X



katalyt.
Menge SO_2



HClO₄



In analoger Weise wurde nun auch das nächst höhere Homologe, das Vinyl-(γ -carbäthoxy-propyl)-keton (LXIV), mit Silvan umgesetzt. Aus Glutarsäure-äthylester-chlorid (71) und Äthylen wurde unter dem Einfluß von Aluminiumchlorid das Vinyl-(γ -carbäthoxy-propyl)-keton (LXIV) erhalten. (8)

Aufspaltung des Formales

in Silvan

und Silvan

oxy-propyl)-keton (LXIV) nach dem für das Vinyl-(β -carbo-methoxy-äthyl)-keton (XIII) ausgearbeiteten Verfahren in guter Ausbeute erhalten. Diese Verbindung ist in der Literatur noch nicht beschrieben, doch ist der entsprechende Methylester, das Vinyl-(γ -carbomethoxy-propyl)-keton, bereits von I.N.NAZAROV und S.I.ZAV'YALOV ⁷²⁾ auf anderem Wege, nämlich durch Hofmannschen Abbau des Methylesters der 4-(3-piperidino-propionyl)-buttersäure, erhalten worden. Die Addition des Silvans (LXI) an die Vinylverbindung LXIV verlief entsprechend dem vorher geschilderten Fall und ergab das 2-Methyl-5-(3-oxo-6-carbäthoxy-hexyl)-furan (LXV) in einer Ausbeute von etwa 40 % d.Th. Im Gegensatz zu LXII ist diese Verbindung kristallisiert (farblose Blättchen, Schmp. 36-38°). Durch hydrolytische Ringöffnung unter gleichzeitiger Verseifung der Carbäthoxygruppe erhält man daraus in sehr guter Ausbeute die 5,8,11-Trioxo-dodecan^{säure}-~~an~~(1) (LXVI) in Form farbloser Blättchen vom Schmp. 95-96°.

Mit der 4,7,10-Trioxo-undecansäure-(1) (LXIII) und der 5,8,11-Trioxo-dodecansäure-(1) (LXVI) wurden zwei bisher unbekannte Verbindungen aus der noch wenig beschriebenen Klasse der langkettigen Polyketo-carbonsäuren zugänglich gemacht. Beide Säuren lösen sich glatt in kalter verd. Sodalösung. Sie zeigen den blätterigen Habitus, der auch von den langkettigen Polyketonen bekannt ist.

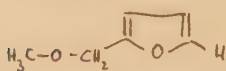
Daß solche Körper wegen ihrer Verwendbarkeit als Weichmacher, Textilhilfsstoffe und Gerbmittel auch ein gewisses technisches Interesse beanspruchen, geht aus mehreren Patenten von W.REPPE und A.MAGIN ⁷³⁾ hervor, wonach aus Kohlenmonoxyd und Äthylen unter dem Einfluß komplexer Nickelcyanide Polyketonkörper, auch Polyketo-säuren, dargestellt werden können; darunter wurde z.B. eine Keto-carbonsäure $C_{12}H_{18}O_5$ vom Schmp. 103° isoliert,

deren Konstitution nicht geklärt ist. Wegen der Bildungsweise dieser Stoffe aus CO und C₂H₄ liegt die Annahme nahe, daß die Gruppierung:

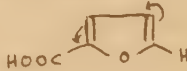


vorherrscht, d.h. daß die Ketogruppen in 1,4-Stellung zueinander stehen. Dies ist nun gerade bei den von uns dargestellten Triketo-carbonsäuren LXIII und LXVI der Fall, wobei die eine Äthylengruppe im Grunde ebenfalls von einem C₂H₄-Molekül stammt, das ja zur Darstellung der Vinyl-(ω-carbalkoxy-alkyl)-ketone benötigt wird; die andere Äthylengruppe wird von den C-Atomen 3 und 4 des Furanringes geliefert.

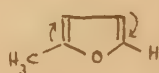
Es erscheint möglich, im Bedarfsfalle diese Reaktion beträchtlich zu erweitern: Einerseits können verschieden substituierte Furane, aber auch das Furan selbst (beidseitige Anlagerung!) eingesetzt werden, andererseits steht aus der Reihe der Vinyl-(ω-carbalkoxy-alkyl)-ketone neben den höheren Homologen noch das niederste Glied dieser Reihe das Vinyl-(carbäthoxy-methyl)-keton ⁷²⁾, zur Verfügung. Bezüglich der Verwendung andersartig substituierter Furane sind jedoch gewisse Grenzen gesetzt, wie aus einigen orientierenden Versuchen hervorging. So reagierte z.B. Furfurylmethyläther (LXVII) trotz mehrfacher Änderung der Bedingungen nicht mit dem Vinyl-(β-carbomethoxy-äthyl)-keton (XIII). Ebensowenig konnte die Furancarbonsäure-(2) (Brenzschleimsäure) (LXVIII) mit der Vinylverbindung XIII zur Reaktion gebracht werden, auch nicht bei verlängerter Reaktionsdauer und stark erhöhter Temperatur, wobei schließlich Polymerisation der Vinylkomponente eintrat.



LXVII



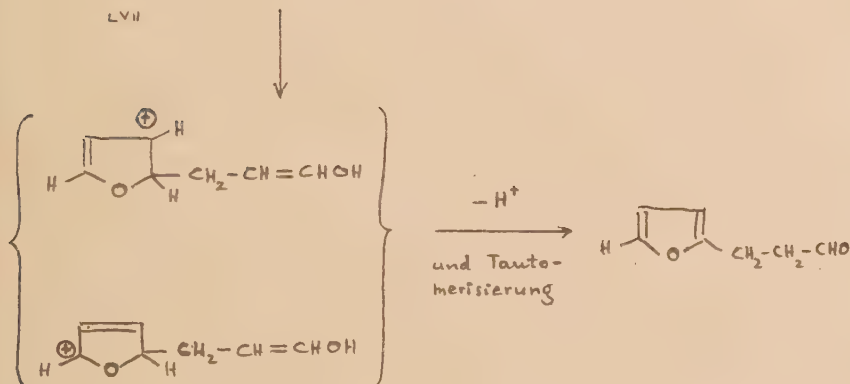
LXVIII



LXI

Damit bestätigt sich der von I.D.WEBB und G.T.BORCHERDT ⁷⁴ vorgeschlagene Mechanismus dieser säurekatalysierten Reak-

tion, wonach der Angriff eines Aldehyd- bzw. Ketonoxoniumions auf das C-Atom mit der höchsten Elektronendichte des heterocyclischen Diens erfolgt. So kann z.B. das Furan (LVII) ein Elektronenpaar an das Oxoniumion des Acroleins abgeben; wenn das entstandene Carbeniumion (zwei in Resonanz befindliche Formen) ein Proton verliert und sich tautomerisiert, entsteht der Furan-propionaldehyd:



Demnach ist leicht ersichtlich, daß eine in 2-Stellung des Furans befindliche Carboxylgruppe wegen ihrer stark elektronenanziehenden Wirkung eine Verringerung der Elektronendichte in 5-Stellung des Furanringes zur Folge hat und somit den elektrophilen Angriff des Oxoniumions des Vinyl-(β -carbomethoxy-äthyl)-ketons verhindert. Andererseits ist von Alkylsubstituenten in 2-Stellung wegen ihrer elektronenabstoßenden Wirkung eine Erhöhung der Elektronendichte in 5-Stellung des Furanrings zu

erwarten, wodurch die Reaktion erleichtert wird. Dies entspricht den Erfahrungen aus der Literatur und aus der vorliegenden Arbeit.

Eine Ausweitung der Reaktion auf Homologe des Furans ist also möglich und würde zu langerkettigen Triketo-carbonsäuren führen. Wie die in der Literatur beschriebenen Ergebnisse zeigen, können die vorgegebenen Seitenketten auch Keto- oder Carbalkoxygruppen enthalten, sofern diese genügend weit vom Furankern entfernt sind (γ -Stellung und darüber); so können ja auch Reaktion mit Vinylketonen gleichzeitig die 2- und die 5-Stellung des Furans mit sauerstoffhaltigen Seitenketten versehen werden (69)74). Im nächsten Kapitel wird am Beispiel des Pyrrols, das ausschließlich nach dem Mechanismus der "substituierenden Addition" reagiert, gezeigt werden, daß auch bei den Vinyl-(ω -carbalkoxy-alkyl)-ketonen eine doppelseitige Addition möglich ist, wodurch zwei Seitenketten symmetrisch angegliedert werden, die Keto- und Estergruppen gleichzeitig enthalten.

4. Difunktionelle Addition des Pyrrols an Vinyl-(ω -carbalkoxy-alkyl)-ketone

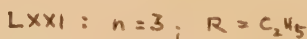
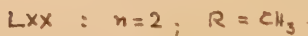
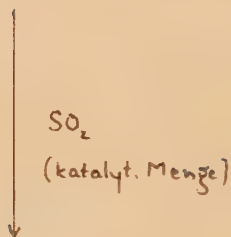
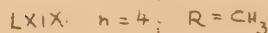
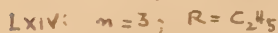
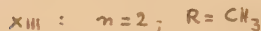
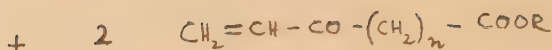
Das Pyrrol (LVIII) reagiert mit Philodienen nach den bisherigen Erfahrungen ausschließlich unter "substituierender Addition". In der Literatur sind bereits mehrere solcher Fälle beschrieben (74). Dabei lagern sich die H-Atome der 2- und der 5-Stellung des Pyrrols an die Kohlenstoffdoppelbindung je eines Moleküls der Vinylkomponente an unter Entstehung difunktioneller Pyrrol-Derivate.

Da diese Reaktion unter dem Gesichtspunkt der Synthese langkettiger Tetraketo- α, ω -dicarbonsäuren von Interesse

ist, wurde sie an einigen Beispielen untersucht. Dabei wurde das Pyrrol mit drei verschiedenen Vinyl-(ω -carbalkoxy-alkyl)-ketonen umgesetzt, die sich in ihrer Kettenlänge um je eine CH_2 -Gruppe unterscheiden. Die angewandte Arbeitsweise stützt sich auf Angaben von I.D.WEBB und G.T.BORCHERDT⁷⁴⁾, welche u.a. Pyrrol an Vinylmethylketon mit Hilfe von SO_2 als Katalysator im wässrigen Medium addierten. Bei den hier beschriebenen Versuchen erwies es sich jedoch als günstig, dem Reaktionsmedium so viel Methanol zuzugeben, daß eben eine homogene Phase entstand; dadurch fiel das Produkt in größerer Reinheit an. Im Gegensatz zum 2-Methylfuran (LXI), das mit den Vinyl-(ω -carbalkoxy-alkyl)-ketonen XIII bzw. LXIV erst beim Erwärmen reagierte, liefen die entsprechenden Reaktionen des Pyrrols schon bei Raumtemperatur unter positiver Wärmetönung ab. Die entstandenen 2,5-disubstituierten Pyrrole kristallisierten nach Abklingen der Reaktion aus. Bei Verwendung des Vinyl-(β -carbomethoxy-äthyl)-ketons (XIII) wurde so das 2,5-Bis-(3-oxo-5-carbomethoxypentyl)-pyrrol (LXX) in einer Ausbeute von mehr als 80 % d.Th. erhalten (Schmp. $87-88,5^\circ$). Das Vinyl-(γ -carbäthoxy-propyl)-keton (LXIV) lieferte das 2,5-Bis-(3-oxo-6-carbäthoxy-hexyl)-pyrrol (LXXI) (Schmp. $77-78^\circ$; Ausb. 64% d.Th.). Das für das dritte Beispiel benötigte Vinyl-(δ -carbomethoxy-butyl)-keton (LXIX), dessen präparative Darstellung (bzw. die des entsprechenden Äthylesters) bereits gründlich ausgearbeitet worden ist,⁷⁾⁷⁵⁾ ließ sich auch analog seinen beiden niederen Homologen XIII bzw. LXIV durch HCl -Abspaltung mittels Triäthylamin aus dem entsprechenden Chlorketon mit gutem Erfolg darstellen. Diese Vinylkomponente LXIX schließlich lieferte mit Pyrrol das 2,5-Bis-(3-oxo-7-carbomethoxy-heptyl)-pyrrol (LXXII) (Schmp. $87,5-88,5^\circ$; Ausb. 54% d.Th.).



LVI



Die drei neuen Pyrrolderivate LXX, LXXI und LXXII sind farblose Verbindungen, die dünnblättrig kristallisieren und perlmutt~~er~~artigen Glanz zeigen. Wegen ihrer leichten Zugänglichkeit erscheinen sie als Ausgangsmaterialien zur Gewinnung langkettiger Tetraketo- α, ω -dicarbonsäuren geeignet, zumal vor kurzem S.R.FINDLAY ⁷⁶⁾ eine Methode

angegeben hat, nach welcher der gegen saure Agenzien sehr empfindliche Pyrrolring mittels "Hydroxylamin-hemichlorid", $(\text{NH}_2\text{OH})_2\cdot\text{HCl}$, in vortrefflichen Ausbeuten aufgespalten wird. Bei Anwendbarkeit dieser Methode auf die Pyrrolderivate LXX, LXXI, bzw. LXXII wären damit Tetraketo- α, ω -dicarbonsäuren mit einer Kettenlänge von 16, 18 bzw. 20 C-Atomen zugänglich. wie schon erläutert wurde, wären größere Kettenlängen zu erreichen, falls noch höhere Homologe aus der Reihe der Vinyl-(ω -carbalkoxy-alkyl)-ketone zugänglich gemacht würden.

Experimenteller Teil *)

1-Chlor-5-carbomethoxy-pentanon-(3) (IV) (als Rohprodukt)

In einem 500-ccm-Dreihalskolben mit Anschütz-Aufsatz, KPG-Rührer, Thermometer und Tropftrichter werden 120 g (0,9 Mol) feingepulvertes wasserfreies Aluminiumchlorid mit 250 ccm trockenem Chloroform überschichtet. Die freie Öffnung des Anschütz-Aufsatzes dient als Gasauslaß und wird mit einem Chlorcalciumrohr versehen. Zu dem Aluminiumchlorid-Chloroform-Gemisch wird unter kräftigem Rühren eine Lösung ^{von} 68 g (0,45 Mol) Bernsteinsäure-methylester-chlorid in 60 ccm trockenem Chloroform innerhalb 45 Min. zugetropft; die Temperatur der Reaktionsmischung wird dabei durch Kühlung mit Eiswasser zwischen 20 und 25° gehalten. Bei zu langsamem Rühren, Unterbrechen des Rührens oder zu raschem Eintropfen des Halbester-chlorids kristallisiert die entstandene Komplexverbindung bisweilen unvermittelt an der Kolbenwand in Form einer festhaftenden Kruste aus; in diesem Falle muß das Kristallisat unter größtmöglicher Vermeidung von Luftzutritt mit dem Spatel losgelöst und zerstoßen werden, da sonst die nachfolgende Gasabsorption nicht eingangzubringen ist. Nach Beendigung des Eintropfens wird 15 Min. bei Raumtemperatur weitergerührt.

Ohne das Rühren zu unterbrechen gibt man nun 2 g feingepulvertes AlCl_3 und eine Spatelspitze Hydrochinon zu und ersetzt den Tropftrichter durch ein vorher eingepaßtes Gaseinleitungsrohr, das möglichst tief in die Flüssigkeit eintaucht. Zur Verdrängung der Luft und des in geringem Maße entstandenen Chlorwasserstoffs spült man die Apparatur mit einem Strom trockenen Stickstoffs durch. Dann leitet man trockenes Äthylen (aus der Stahlflasche) ein, das zur Kontrolle der Einleitungsgeschwindigkeit eine Waschflasche mit trockenem

*) Die angegebenen Schmelz- und Siedetemperaturen sind unkorrigiert. Die Analysenproben wurden - falls nicht anders vermerkt - 1 Stde. bei 56° im Wasserstrahlvakuum (etwa 15 Torr) getrocknet.

Chloroform durchläßt. Der Gasstrom wird nun so einreguliert, daß ein am Gasauslaß angebrachter, mit Chloroform beschickter Blasenähler weiter den Austritt von Äthylen noch das Zurücksteigen von Luft anzeigt. Eine große Rührgeschwindigkeit und die richtige Stellung des Gaseinleitungsrohres sind wesentlich für eine rasche Absorption des Äthylens. Nach einigen Stunden sinkt die Reaktionstemperatur, die durch Kühlung mit kaltem Wasser bei 20 bis 23° gehalten wird, auch nach Wegnahme der Kühlung ab; schließlich wird auch unter heftigem Rühren kaum noch Äthylen aufgenommen. Man läßt das Reaktionsgefäß verschlossen über Nacht stehen (weiteres Einleiten von Äthylen verbessert die Ausbeute nicht merklich) und gießt anderntags das Gemisch unter Rühren vorsichtig auf ein Gemenge von 800 g Eis und 70 ccm konz. Salzsäure. Dann wird die Chloroformschicht abgetrennt und die wässrige Phase fünfmal mit je 100 ccm Chloroform ausgeschüttelt. Die vereinigten Chloroformauszüge werden nacheinander mit verd. Salzsäure, eiskalter gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung, verd. Salzsäure und schließlich mit 20-proz. Kochsalzlösung gewaschen, bis die Waschflüssigkeit gegen MERCKs Universalindikatorpapier neutral reagiert. Nach dem Trocknen über wasserfreiem Natriumsulfat wird das Chloroform i. Vak. abdestilliert, wobei die Temperatur des Wasserbades 30° nicht übersteigen soll. Da die Anwesenheit von wenig Chloroform die nachfolgend beschriebene Reinigung des Reaktionsproduktes erschwert, müssen auch die letzten Reste des Lösungsmittels entfernt werden. Man füllt in einen 250-ccm-Spitzkolben um, der einen Aufsatz mit Siedekapillare trägt, und evakuiert mit der Wasserstrahlpumpe so lange, bis das vorgeschaltete Manometer einen Druck von 10 - 15 Torr bei einer Wasserbadtemperatur von 30° anzeigt; sodann heizt man das Bad bis 45° auf und evakuiert weitere 10 Min. Die dunkelgefärbte Flüssigkeit wird noch warm in einen passenden Scheidetrichter gefüllt. Hat sich nach einstündigem Stehenlassen eine heller gefärbte, spezifisch leichtere Schicht abgeschieden, so wird diese abgetrennt und verworfen. Sie

besteht vermutlich aus Polymerisationsprodukten des Äthylens (s. Theoretischer Teil). Häufig tritt jedoch keine Entmischung ein. In jedem Falle wird das Produkt nun mit 50 ccm Petroläther (Sdp. 60-70°) und anschließend zweimal mit je 20 ccm Petroläther (Sdp. 40-60°) sorgfältig gewaschen. Nach dem Abziehen des noch gelösten Petroläthers i. Vak. verbleiben 65-68 g (81-85% d. Th.) 1-Chlor-5-carbomethoxy-pentanon-(3) ^(Ausbeute) bezogen auf Bernsteinsäure-methylester-chlorid) ~~des~~ als mehr oder weniger dunkelgefärbtes Öl, das für die folgenden Kondensationsreaktionen genügend rein ist. Beim Aufbewahren spaltet es allmählich unter fortschreitender Dunkelfärbung Chlorwasserstoff ab.

Vinyl-(β-carbomethoxy-äthyl)-keton (XIII)

68 g des mit Petroläther gereinigten rohen 1-Chlor-5-carbomethoxy-pentanon-(3) (IV) werden nach Zusatz einer Spatelspitze Hydrochinon sowie etwas Silicon-Paste als Antischaummittel im Wasserstrahlvakuum unter Stickstoff destilliert. Als Vorlage dient ein geräumiger Kolben, der 0,5 g Hydrochinon enthält und gut mit Eis-Kochsalz-Mischung gekühlt wird. Bei langsamem Aufheizen des Ölbadess geht nach anfänglich starker HCl-Entwicklung ein fast farbloses, dünnflüssiges Öl bei 100-110°/20 Torr über. Die Temperatur des Bades wird gegen Ende bis auf 190° gesteigert. Zur quantitativen HCl-Abspaltung wird das Destillat mit insgesamt 25 ccm Triäthylamin (MERCK) in kleinen Anteilen unter Umschütteln versetzt, wobei starke Erwärmung eintritt und sich alsbald farblose Nadelchen von Triäthylammoniumchlorid ausscheiden. Bei Nachlassen der Erwärmung wird der Kristallbrei noch 15 Min. unter Stickstoff bei einer Wasserbadtemperatur von 40° gehalten und dann nach Zusatz von weiteren 2 ccm Triäthylamin unter häufigem Umschütteln 1 St. bei Raumtemperatur stehengelassen. Dann gibt man Wasser zu, bis das Salz in Lösung gegangen ist, nimmt das Vinylketon in Äther auf und extrahiert die abgetrennte wässrige Phase gründlich mit Äther. Die vereinten Ätherschichten werden

durch vorsichtiges Waschen mit eiskalter verd. Schwefelsäure (in 10 ccm-Portionen zugegeben) von der überschüssigen Base befreit, mit 20-proz. Ammonsulfatlösung wieder neutral gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das nach dem Abdestillieren des Äthers (zuletzt bei 40°/15 Torr) verbleibende rohe Vinylketon XIII ist nur schwach gelblich gefärbt und vollkommen chlorfrei (Beilstein-Probe negativ). Die Destillation i. Hochvak. ergibt 40 g analysenreines Vinyl-(β -carbomethoxy-äthyl)-keton (XIII) vom Sdp. 54-55°/0,01 Torr als farblose, klare Flüssigkeit. Die Ausbeute beträgt 74% d.Th., bezogen auf das rohe Chlorketon IV oder 62,5% d.Th., bezogen auf Bernsteinsäure-methylester-chlorid. Das Vinylketon kann längere Zeit aufbewahrt werden, wenn es mit Hydrochinon (0,1%) stabilisiert ist. Eine mit Hydrochinon stabilisierte Probe, die im fest verschlossenen Kölbchen unter Ausschluß von Licht und Luft (Luft im Kölbchen durch Stickstoff verdrängt) bei Kühlschranktemperatur etwa 1 Jahr aufbewahrt worden war, war noch dünnflüssig wie die frisch destillierte Substanz und brachte bei Verwendung zu einer Michael-Addition die normale Ausbeute. Die nicht stabilisierte Verbindung wandelt sich jedoch bei Raumtemperatur schon nach wenigen Tagen in eine glasklare, elastische Masse um.

Reaktionen: Sodaalkalische Permanganatlösung sowie Brom in Chloroform werden augenblicklich entfärbt.

Analysen von zwei verschiedenen Ansätzen:

3,899 mg Subst.	8,485 mg CO ₂	2,411 mg H ₂ O
4,819 " "	10,410 " "	3,028 " "
C ₇ H ₁₀ O ₃ (142,2)	Ber. C 59,14	H 7,09
	Gef. C 59,38; 58,95	H 6,92; 7,03

Vinyl-(γ -carbäthoxy-propyl)-keton (LXIV)

80 g (0,45 Mol) Glutarsäure-äthylester-chlorid werden nach der für das 1-Chlor-5-carbomethoxy-pentan-3-on (IV) angegebenen Vorschrift (S. 76) an Äthylen angelagert.

Man erhält 79 g (85% d.Th.) 1-Chlor-6-carbäthoxy-hexanon-3-on (durch Extraktion mit Petroläther gereinigt wie für IV angegeben). Das Chlorketon wird nun auf einmal mit 50 ccm Triäthylamin versetzt. Es tritt allmähliche Erwärmung und Abscheidung von Triäthylammoniumchlorid ein. Die weitere Behandlung und Aufarbeitung ist genau die gleiche wie beim Vinyl-(β -carbomethoxy-äthyl)-keton (XIII) beschrieben. Die Destillation i.Hochvak. liefert nach geringem Vorlauf 39 g (51% d.Th., bezogen auf das Halbester-chlorid) analysenreine LXIV als farblose, klare Flüssigkeit (Sdp. 71-72°/0,01 Torr) von ähnlichen Eigenschaft wie XIII. Die Beilstein-Probe auf Halogen ist negativ.

3,609 mg Subst.

8,410 mg CO₂

2,729 mg H₂O

C₉H₁₄O₃ (170,2)

Ber.C 63,51 H 8,29

Gef.C 63,59 H 8,46

1-Diäthylamino-5-carbomethoxy-pentan-3-on (XVIII)

In einem 100-ccm-Spitzkölbchen gibt man zu 23 g (0,147 Mol) Vinyl-(β -carbomethoxy-äthyl)-keton (XIII) (frisch destilliert ohne Stabilisator) 14,6 g (0,2 Mol) Diäthylamin in kleinen Anteilen unter Umschwenken und Kühlen mit Eiswasser. Nach Beendigung der Reaktion läßt man noch 1 Stde. bei Raumtemperatur stehen. Dann zieht man den Hauptteil des überschüssigen Diäthylamins bei Raumtemperatur i.Vak. unter Verwendung einer Siedekapillare ab (Dauer etwa 30 Min.). Die letzten Reste des Diäthylamins werden durch 2½-stündiges Erwärmen im Wasserstrahlvakuum bei einer Wasserbadtemperatur von 40° - unter Durchsaugen eines lebhaften Stromes von trockenem Stickstoff durch die Kapillare - entfernt. Es hinterbleiben 30,5 g (96,8% d.Th.) einer leicht gelblichen, klaren Flüssigkeit

von eigentümlichem Geruch, deren Analyse das Vorliegen von praktisch reinem 1-Diäthylamino-5-carbomethoxy-pentan-3) bestätigt. Ein über die Flüssigkeit gehaltenes Stück feuchtes MERCK-Universalindikator-Papier färbt sich erst nach etwa 20 Sekunden allmählich blau. Das Diäthylaminoketon zersetzt sich bei der Destillation i. Hochvak. vollständig, man erhält als Destillat fast reines Vinyl-(β -carbomethoxy-äthyl)-keton zurück (mit einem N-Gehalt von weniger als 0,5%), während sich das abgespaltene Diäthylamin in der vorgeschalteten Kühlfalle (-70°) ansammelt.

4,110 mg Subst.	9,222 mg CO_2	3,510 mg H_2O
4,529 " "	0,244 ccm N_2 ($21^{\circ}/746$ Torr)	
$\text{C}_{11}\text{H}_{21}\text{O}_3\text{N}$ (215,3)	Ber. C 61,36 H 9,83 N 6,51	
	Gef. C 61,23 H 9,56 N 6,14	

Methjodid von XVIII (als Rohprodukt) (XIX)

Zu 10 g (0,046 Mol) 1-Diäthylamino-5-carbomethoxy-pentan-3) (XVIII) gibt man 7 g (0,05 Mol) Methyljodid in kleinen Anteilen. Sobald Erwärmung eintritt, kühlt man gut mit Eiswasser. Man läßt die viskose, rotgelbe Masse 12 Stdn. bei Raumtemperatur stehen und zieht dann das überschüssige Methyljodid i. Vak. ab (Wasserbad bis 35°). Das Produkt wird viermal mit je 30 ccm absol. Äther gut durchgeschüttelt (bis der abdekantierte Äther beim Eindunsten keinen Rückstand mehr hinterläßt). Nach dem Abziehen des restlichen Äthers i. Vak. hinterbleiben 11,4 g (69% d. Th.) einer tiefgelben, hochviskosen, hygroskopischen Substanz, die in Wasser glatt löslich ist.

2-Carbomethoxy-cyclohexanon-(1)

In einem 1-Ltr.-Zweihalskolben werden 27,5 g (1,2 Mol) Natrium in 250 ccm absol. Methanol gelöst, wobei man gegen Ende zur vollständigen Lösung des Natriums auf dem Ölbad unter Rückfluß erhitzt. Das überschüssige Methanol wird

i.Vak. abdestilliert. Man steigert schließlich die Temperatur des Ölbad^es bis auf 190° und hält das in farblosen Krusten ausgeschiedene Natriummethylat noch eine Stunde bei dieser Temperatur unter Vakuum. Nach dem Abkühlen löst man das Natriummethylat mit dem Spatel rasch von der Kolbenwand los, versetzt mit 177 g (1,5 Mol) Oxalsäuredimethylester sowie 250 ccm absol. Benzol und erhitzt das Gemenge 10 Min. in einer Stickstoffatmosphäre unter Rückfluß bei einer Ölbadtemperatur von 120-130°. Der Oxalsäuredimethylester geht dabei zum größten Teil in Lösung. Man läßt auf Raumtemperatur abkühlen und tropft dann unter Rühren eine Lösung von 98 g (1 Mol) Cyclohexanon in 80 ccm absol. Benzol innerhalb 30 Min. ein. Die nunmehr gelbe Mischung wird noch etwa 1 Stde. gerührt, bis das Natriummethylat fast vollständig in Lösung gegangen ist. Man läßt zwei Tage bei Raumtemperatur stehen und zersetzt dann durch Eintropfen von Eiswasser unter Rühren und Kühlen mit Eiskochsalz-Mischung. Die benzolische Schicht wird abgetrennt und zweimal mit je 100 ccm verd. Natronlauge ausgeschüttelt. Die alkalischen Auszüge werden mit der vorher abgetrennten wässrig-alkalischen Schicht vereint und mit verd. Salzsäure vorsichtig unter Rühren angesäuert. Die milchig getrübbte Lösung wird fünfmal mit je 500 ccm Benzol ausgeschüttelt. Man wäscht den benzolischen Auszug zweimal mit je 100 ccm Wasser und destilliert - ohne vorher zu trocknen - das Lösungsmittel ab. Als Rückstand verbleibt der rohe Glyoxylsäureester, der nach Zusatz von 0,5 g Weichglaspulver sowie einer Spur Eisenfeilicht aus einem 500-ccm-Rundkolben bei einem Druck von 60 Torr destilliert wird. Bei einer Ölbadtemperatur von etwa 150° tritt heftige CO-Entwicklung ein. Als Vorlage dient ein geräumiger Kolben, der gut mit Eiskochsalzmischung gekühlt wird. Man erhält 77 g gelblich gefärbtes Rohprodukt vom Siedebereich 90-120°, das noch etwas Glyoxylsäureester sowie nicht umgesetztes Cyclohexanon enthält. Die Rektifikation unter erneutem Zusatz von etwas Glaspulver li^ert 65 g (40% d.Th., bezogen auf Cyclohexanon) 2-Carbomethoxy-cyclohexanon-(1) vom Sdp. 118-123/60 Torr als farblose Flüssigkeit von charakteristischem, der entspre-

chenden Carbäthoxy-Verbindung sehr ähnlichem Geruch. Mit Eisen-(III)-chlorid tritt in methanolischer Lösung eine intensive violettblaue Färbung auf.

2,4-Dinitro-phenylhydrazon:

0,2 g 2-Carbäthoxy-cyclohexanon^(be) werden mit überschüssiger, methanolischer Reagenzlösung⁽⁷⁷⁾, welche etwas Schwefelsäure enthält, kurz zum Sieden erhitzt. Nach dem Erkalten kristallisieren orangegelbe, stumpfe Nadeln aus. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Methanol und einstündigem Trocknen bei 100°/15 Torr schmilzt die Verbindung bei 139°.

4,940 mg Subst.	9,030 mg CO ₂	2,120 mg H ₂ O
2,772 " "	0,413 ccm N ₂	(28°/724 Torr)

C ₁₄ H ₁₆ O ₆ N ₄ (336,3)	Ber. C 50,00	H 4,80	N 16,66
	Gef. C 49,87	H 4,80	N 16,09

2-Carbäthoxy-2-(3-oxo-5-carbomethoxy-pentyl)-cyclohexanon-(1) (V)

In einem 500 ccm-Dreihalskolben, der mit Anschütz-Aufsatz, Chlorcalcium-Rohr, Rührwerk, Thermometer und Tropftrichter versehen ist, werden 17,0 g (0,1 Mol) 2-Carbäthoxy-cyclohexanon-(1) sowie 0,54 g (0,01 Mol) käufliches Natrium-methylat in einer Mischung von 45 ccm absol. Methanol und 70 ccm absol. Benzol gelöst. Unter Rühren wird dazu eine Lösung von 14,2 g (0,1 Mol) Vinyl-(β-carbomethoxy-äthyl)keton (XIII), das mit 0,1% Hydrochinon stabilisiert ist, in 15 ccm absol. Methanol und 60 ccm absol. Benzol innerhalb

77) Die Reagenzlösung, die zur Darstellung sämtlicher 2,4-Dinitro-phenylhydrazone in der vorliegenden Arbeit verwendet wurde, wird wie folgt hergestellt:
6,4 g 2,4-Dinitro-phenylhydrazin werden in 250 ccm Methanol gelöst, welches vorher mit 15 ccm konz. Schwefelsäure versetzt wurde. Diese Lösung ist monatelang haltbar.

von 2½ Stdn. zugetropft. Die Temperatur soll dabei nicht über 25° steigen. Dann wird noch 2 Stdn. bei Raumtemperatur gerührt und anschließend 20 Stdn. bei Raumtemperatur stehen gelassen. Nach Zugabe von 200 ccm Wasser trennt man die Benzolschicht ab. Die wässrig-methanolische Phase wird mit Kochsalz gesättigt und viermal mit je 50 ccm Benzol ausgeschüttelt. Die vereinigten benzolischen Phasen werden nacheinander mit verd. Schwefelsäure, verd. Sodalösung und schließlich mit 20-proz. Kochsalzlösung (bis zur Neutralität) gewaschen. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat wird das Benzol i. Vak. abdestilliert. Der Rückstand wird im Hochvak. destilliert:

Nach geringem Vorlauf geht ein farbloses Öl sehr konstant bei 161-162°/0,01 Torr über. Ausb. 22,5 g (72% d.Th.). Nochmalige Destillation ergibt nach sehr geringem Vorlauf und praktisch ohne Rückstand 21,5 g (69 % d.Th.) vom Sdp. 154-155°/0,003 Torr. Farb- und geruchloses, dickflüssiges Öl.

5,014 mg Subst.	11,250 mg CO ₂	3,450 mg H ₂ O
C ₁₆ H ₂₄ O ₆ (312,4)	Ber. C 61,52	H 7,75
	Gef. " 61,22	" 7,70

Bis-2,4-dinitro-phenylhydrazon von V

0,3 g V werden in 6 ccm Methanol gelöst, mit 25 ccm der methanolischen, schwefelsauren Reagenzlösung) versetzt und unter Rückfluß gekocht. Sobald Kristallabscheidung einsetzt (nach etwa 2 Min.), läßt man abkühlen. Nach einer halben Stunde wird abgesaugt und mit reichlich Methanol nachgewaschen. Zum Umkristallisieren löst man in Chloroform in der Wärme und versetzt mit dem dreifachen Volumen an warmem Methanol. Zur Analyse wurde zweimal umkristallisiert. Gelbe Kristalle, Schmp. 202° unter Bildung einer klaren, hellroten Schmelze.

4,899 mg Subst.	8,965 mg CO ₂	2,160 mg H ₂ O
2,790 " "	0,424 ccm N ₂ (26°/725 Torr)	
C ₂₈ H ₃₂ O ₁₂ N ₈ (672,6)	Ber. C 50,00	H 4,79 N 16,66
	Gef. " 49,92	" 4,82 " 16,55

2-Carbomethoxy-2-(3 -oxo-5 -carbomethoxy-pentyl)-cyclohexanon-(1) (XIV)

Die Darstellung erfolgt nach der für die entsprechende 2-Carbäthoxy-Verbindung (V) angegebenen Vorschrift, jedoch mit einem Überschuß von Vinyl-(β -carbomethoxy-äthyl)-keton: 18,7 g (0,12 Mol) 2-Carbomethoxy-cyclohexanon-(1) sowie 0,65 g (0,02 Mol) käufliches Natriummethylat, gelöst in einer Mischung von 50 ccm absol. Methanol und 70 ccm absol. Benzol, werden mit 20 g (0,14 Mol) Vinyl-(β -carbomethoxy-äthyl)-keton (XIII), gelöst in 20 ccm absol. Methanol und 60 ccm absol. Benzol, zur Reaktion gebracht.

Es wurden 27,6 g (77% d.Th.) des Diketödicarbonsäureesters (XIV) vom Sdp. 147-149°/0,005 Torr erhalten. Nochmalige Destillation ergab 25,5 g (71% d.Th.) vom Sdp. 150-152°/0,006 Torr als farb- und geruchloses, dickflüssiges Öl.

5,319 mg Subst.	11,755 mg CO ₂	3,520 mg H ₂ O
C ₁₅ H ₂₂ O ₆ (298,33)	Ber. C 60,39	H 7,43
	Gef. " 60,29	" 7,41

Bis-2,4-dinitro-phenylhydrazon von XIV

Hergestellt und umkristallisiert nach der Vorschrift, die für das Bis-2,4-dinitro-phenylhydrazon der analogen 2-Carbäthoxy-Verbindung V angegeben wurde. Gelbe Kristalle vom Schmp. 185-186°.

4,827 mg Subst.	8,710 mg CO ₂	1,980 mg H ₂ O
2,614 " "	0,413 ccm N ₂ (27°/725 Torr)	
C ₂₇ H ₃₀ O ₁₂ N ₈ (658,6)	Ber. C 49,24	H 4,59 N 17,02
	Gef. " 49,23	" 4,59 " 17,14

2-Carbäthoxy-2-(3-oxo-5-carbomethoxy-pentyl)-cyclopentanon-(1) (XXII)

Diese Verbindung wird genau nach der Vorschrift zur Darstellung von V gewonnen: aus 15,6 g (0,1 Mol) 2-Carbäthoxy-cyclopentanon-(1) und 14,2 g (0,1 Mol) Vinyl-(β-carbomethoxy-äthyl)-keton (XIII) wurden 22 g (77% d.Th.) vom Sdp. 152-156°/0,01 Torr erhalten. Nochmalige Destillation ergab 19,5 g (65,5%) eines farb- und geruchlosen, dickflüssigen Öls vom Sdp. 144-146°/0,008 Torr.

4,569 mg Subst.	10,145 mg CO ₂	3,160 mg H ₂ O
C ₁₅ H ₂₂ O ₆ (298,3)	Berf. C 60,39	H 7,43
	Gef. " 60,58	" 7,74

Bis-2,4-dinitro-phenylhydrazon von XXII

a) aus XXII:

Nach der für das Bis-2,4-dinitro-phenylhydrazon von V angegebenen Vorschrift erhält man aus XXII gelbe Kristalle vom Schmp. 153-154°.

b) aus dem 8-Carbäthoxy-9-oxy-hydrindanon-(5)-essigsäure-(4)-lacton XXI a:

0,2 g XXIa werden in 10 ccm Methanol gelöst, mit 25 ccm der methanolischen, schwefelsäurehaltigen Reagenslösung⁷⁷⁾ versetzt und auf dem Wasserbad unter Rückfluß gekocht. Nach einiger Zeit beginnen gelbe Kristallbüschel an der Kolbenwand auszukristallisieren. Nach einer Stunde läßt man erkalten, saugt nach einiger Zeit ab und kristallisiert aus Chloroform/Methanol um. Schmp. 152-154°. Misch.-Schmp. mit der Substanz nach a): 152-155°.

a) 4,942 mg Subst.	9,010 mg CO ₂	2,100 mg H ₂ O
b) 4,728 " "	8,510 " "	1,960 mg "
a) 2,890 " "	0,444 ccm N ₂	(27°/727 Torr)
b) 2,858 " "	0,444 ccm "	(30°/719 Torr)
C ₂₇ H ₃₀ O ₁₂ N ₈ (658,6)	Berf. C 49,24	H 4,59 N 17,04
	Gef. a) " 49,74	" 4,76 " 16,72
	b) " 49,10	" 4,64 " 16,56

10-Carbäthoxy- $\Delta^{1,9}$ -octal-2-on-(2)-essigsäure-(1) (VII)

a) durch Kondensation von 1-Chlor-5-carbomethoxy-pentan-3-on-(IV) mit 2-Carbäthoxy-cyclohexanon-(1)

In einem 500-ccm-Dreihalskolben, der mit Rührwerk, Chlorcalcium-Rohr und Trochäpfrichter versehen ist, werden 5,7 g (0,25 Mol) Natrium in 250 ccm absol. Äthanol gelöst. In die mit Eiswasser vorgekühlte Lösung wird eine Lösung von 43 g (0,25 Mol) 2-Carbäthoxy-cyclohexanon-(1) in 50 ccm absol. Äthanol innerhalb 15 Min. unter Rühren und Kühlung mit Eiswasser eingetropft. Man rührt noch 1 Stde. bei 0° und tropft dann eine Lösung von 45 g (0,25 Mol) IV (Rohprodukt, gereinigt mittels Petroläther) in 50 ccm absol. Äthanol unter Rühren und Kühlung mit Eiswasser innerhalb 30 Min. zu. Anschließend wird noch 6 Stdn. bei Raumtemperatur gerührt. Nun wird vom abgeschiedenen Natriumchlorid abgesaugt und das Filtrat i. Vak. vom Äthanol befreit, wobei gegen Ende die Wasserbadtemperatur auf 45° gesteigert wird; das vorgeschaltete Manometer soll dabei einen Druck von 15 Torr anzeigen. Der ölige Rückstand wird mit 200 ccm Wasser und 50 ccm Äther gut durchgeschüttelt. Die Ätherschicht wird abgetrennt und verworfen. Man schüttelt die wässrige alkalische Phase noch zweimal mit je 50 ccm Äther zur völligen Entfernung von Neutralsubstanzen aus. Nachdem die letzten Reste des Äthers aus der wässrigen Phase durch Durchsaugen von Luft entfernt sind, säuert man mit 90 ccm 2n-Salzsäure an. Das abgeschiedene Öl wird nach einiger Zeit abgetrennt und durch Anreiben mit Äther zur Kristallisation gebracht. Nach dreimaligem Anreiben mit Äther und Absaugen erhält man 15 g (21% d.Th.) der Säure in gut ausgebildeten, farblosen Kriställchen vom Schmelzpunkt 95-98°. Die Substanz läßt sich aus Äther/Petroläther umkristallisieren, doch treten dabei große Verluste auf, da die Säure auch in warmem Äther nur mäßig löslich ist und deshalb relativ große Mengen Lösungsmittel nötig sind. Da die Säure für eine Weiterverarbeitung genügend rein erscheint, wurde nur eine Probe zur Analyse gereinigt: nach zweimaligem Umkri-

stallisieren aus Äther/Petroläther (Sdp.40-60°) liegt der Schmp. bei 98-99°. Zum Umkristallisieren kleinerer Mengen (bis etwa 1 g) hat sich folgendes Verfahren bewährt: In einem dickwandigen Reagenzglas geeigneter Größe bringt man die Säure in einem Paraffinbad vorsichtig unter Wasserstrahlvakuum zum Schmelzen und verteilt die klare, viskose Schmelze durch Umschwenken an der Gefäßwand. Nachdem man rasch abgekühlt hat, kann man die unterkühlte Schmelze leicht mit relativ wenig Äther durch Umschütteln in Lösung bringen. Nach einigen Minuten kristallisiert die Säure in glitzernden Kriställchen wieder aus.

b) durch Ringschluß aus 2-Carbäthoxy-2-(3-oxo-5-carbomethoxy-pentyl-cyclohexanon-(1) (V)

In einem 250-ccm-Dreihalskolben, der mit Anschütz-Aufsatz, Rührwerk, Chlorcalcium-Rohr, Thermometer und Tropftrichter versehen ist, tropft man zu einer Lösung von 15,6 g (0,05 Mol) V in 40 ccm absol.Methanol unter Rühren eine Lösung von 2,7 g (0,05 Mol) käuflichem Natrium-methylat in 60 ccm absol. Methanol innerhalb einer Stunde zu. Die Temperatur soll dabei nicht über 26° steigen. Man rührt noch eine Stunde bei Raumtemperatur, füllt in einen 500-ccm-Rundkolben um und saugt das Methanol i.Vak. ab. Am Schluß verteilt man den viskosen Rückstand durch Umschwenken gleichmäßig über die Kolbenwand und steigert die Temperatur des Wasserbades auf 50°; der Rückstand erstarrt dabei zu einer sehr lockeren, schaumigen Masse, die den Kolben zum größten Teil ausfüllt. Das vorgeschaltete Manometer soll gegen Ende einen Druck von 15 Torr anzeigen. Der Rückstand wird nun in 100 ccm Wasser gelöst. Die alkalische Lösung extrahiert man zweimal mit je 50 ccm Äther zu Entfernung von Neutralsubstanzen, entfernt den letzten Rest Äther durch Durchsaugen von Luft und säuert mit 50 ccm 2n-Salzsäure an. Das abgeschiedene Öl erstarrt alsbald kristallin. Man läßt über Nacht stehen, saugt ab, trocknet im Exsikkator, und erhält nach zweimaligem Anreiben mit wenig Äther und Absaugen 13,0 g (93% d.Th.) der

Säure VII in farblosen, gut ausgebildeten Kristallen. Zur Analyse wurde eine Probe zweimal auf die oben beschriebene Art aus absol. Äther nach vorhergehendem Schmelzen umkristallisiert. Schmp. 98-99°. Misch-Schmp. mit dem nach a) hergestellten Produkt: 98-99°.

a) 5,032 mg Subst.	11,835 mg CO ₂	3,190 mg H ₂ O
b) 4,617 mg "	10,885 " "	2,940 " "
C ₁₅ H ₂₀ O ₅ (280,3)	Ber. C 64,27	H 7,19
	Gef. a) 64,24	" 7,10
	b) 64,34	" 7,13

2,4-Dinitro-phenylhydrazon des Methylesters von VII

0,3 g VII (hergestellt auf dem Wege (a) und zweimal aus Äther umkristallisiert) werden in wenig Methanol gelöst und mit überschüssiger methanolischer Reagenzlösung ⁷⁷⁾ 10 Min. unter Rückfluß gekocht. Der nach dem Erkalten ausgeschiedene rote, feinkristalline Niederschlag wird zweimal aus 80%igem Methanol umkristallisiert; Schmp. 126-128°.

3,936 mg Subst.	7,985 mg CO ₂	1,880 mg H ₂ O
2,559 " "	0,279 ccm N ₂ (22°/736 Torr)	
C ₂₂ H ₂₆ O ₈ N ₄ (474,5)	Ber. C 55,69	H 5,52 N 11,81
	Gef. " 55,35	" 5,35 " 12,22

3-Oxo-6-carbäthoxy-5,6-tetramethylen-2,3,4,6,7,8-hexahydrocinnolin (VIII)

Man löst 0,5 g VII (hergestellt nach (a) und zweimal aus Äther umkristallisiert) in 3 ^{ccm} ~~ml~~ 80%igem Hydrazinhydrat unter schwachem Erwärmen, erhitzt kurz zum gelinden Sieden und läßt nach dem Abkühlen noch eine Stunde bei Raumtemperatur stehen. Der farblose Kristallbrei wird sodann mit 3 ccm Äthanol angerührt, abgesaugt, mit 50proz. Äthanol gut gewaschen, zweimal aus 50proz. Äthanol umkristallisiert und bei 100°/15 Torr 1 Stde. getrocknet, Schmp. 187-188° unter Gelbfärbung.

(Analyse s. nächste Seite)

5,148 mg Subst.	12,335 mg CO ₂	3,460 mg H ₂ O
2,848 " "	0,271 ccm N ₂ (29°/716 Torr)	
C ₁₅ H ₂₀ O ₃ N ₂ (276,3)	Ber. C 65,19 H 7,30 N 10,14	
	Gef. " 65,38 " 7,52 " 10,13	

10-Carbomethoxy- $\Delta^{1,9}$ -octalon-(2)-essigsäure-(1) (XI)

a) durch Kondensation von 1-Chlor-5-carbo~~x~~methoxy-pentanon-(3) (IV) mit 2-Carbomethoxy-cyclohexanon-(1)

Die Kondensation erfolgt genau nach der für die entsprechende 10-Carbäthoxy-Verbindung (VII) angegebenen Vorschrift, jedoch mit nur 0,2 Mol der Ausgangsstoffe und mit absol. Methanol statt Äthanol. Die übrigen Stoffmengen und Bedingungen sind die gleichen. Aus 31,2 g (0,2 Mol) 2-Carbomethoxy-cyclohexanon-(1), 4,6 g (0,2 Mol) Natrium und 35 g (0,2 Mol) 1-Chlor-5-carbomethoxy-pentanon-(3) (IV) erhält man so 16 g (29% d.Th.) der Säure XI als farblose Kristalle vom Schmp. 98-101°. Zur Analyse wird eine Probe aus Äther nach vorherigem Schmelzen, wie für VII beschrieben, zweimal umkristallisiert. Schmp. 102-103°.

b) durch Ringschluß aus XIV

Aus 14,9 g (0,05 Mol) des offenen Diketo-dicarbonsäureesters XIV erhält man, genau nach der Vorschrift für die Säure VII, die Säure XI in farblosen Kristallen vom Schmp. 99-102°. Ausbeute 11,5 g (86,5% d.Th.). Die Analysenprobe, wie oben bereitet, schmilzt bei 102-103° und ergibt mit der auf dem Wege a) gewonnenen Substanz keine Schmelzpunktdepression.

a) 4,939 mg Subst.	11,435 mg CO ₂	3,090 mg H ₂ O
b) 4,728 mg " "	10,920 " "	2,900 " "
C ₁₄ H ₁₈ O ₅ (266,3)	Ber. C 63,14 H 6,81	
	Gef. a) C 63,15 " 7,00	
	b) " 63,00 " 6,86	

2,4-Dinitro-phenylhydrazon des Methylesters von XI

Darstellung aus XI wie für das 2,4-Dinitro-phenylhydrazon des Methylesters von VII angegeben. Leuchtend rote Kristalle, Schmp. 125-126°.

5,106 mg Subst.	10,220 mg CO ₂	2,320 mg H ₂ O
1,780 " "	0,199 ccm N ₂	(26°/733 Torr)
C ₂₁ H ₂₄ O ₈ N ₄ (460,4)	Ber.: C 54,78	H 5,25 N 12,17
	Gef.: " 54,60	" 5,08 " 12,31

3-Oxo-6-carbomethoxy-5,6-tetramethylen-2,3,4,6,7,8-hexahydroöcinnolin (XII)

Darstellung aus XI nach der für VIII angegebenen Vorschrift, jedoch mit Ersatz des Athanols durch Methanol. ^(Farblose) Kristalle, Schmp. 232-233° unter Braunfärbung.

4,882 mg Subst.	11,480 mg CO ₂	3,000 mg H ₂ O
2,558 " "	0,253 ccm N ₂	(28°/728 Torr)
C ₁₄ H ₁₈ O ₃ N ₂ (262,3)	Ber. C 64,10	H 6,92 N 10,68
	Gef. " 64,18	" 6,88 " 10,73

8-Carbäthoxy-Δ⁹-tetrahydro-indanon-(5)-essigsäure-(4)
(XX)

Die Darstellung erfolgt genau nach der zur Darstellung von VII angegebenen Ringschluß-Methode. Aus 14,9 g (0,05 Mol) des offenen Diketo-dicarbonssäureesters XXII erhält man 9,8 g (74 % d.Th.) der Säure XX. Das Produkt ist noch leicht gelblich gefärbt und schmilzt bei 86-90°. Zur Analyse wurde einmal aus Aceton/Wasser (1:3) unter Zusatz von Aktivkohle und noch einmal aus Äther nach vorherigem Schmelzen (s. bei VII) umkristallisiert; farblose Kristalle, Schmp. 91-92,5°.

5,087 mg Subst.	11,740 mg CO ₂	3,090 mg H ₂ O
C ₁₄ H ₁₈ O ₅ (266,3)	Ber.: C 63,14	H 6,81
	Gef. " 62,97	" 6,80

2,4-Dinitro-phenylhydrazon des Methylesters von XX

0,3 g der Säure XX werden in wenig heißem Methanol gelöst und mit überschüssiger methanolischer Reagenzlösung ⁷⁷⁾ 10 Min. unter Rückfluß erhitzt. Man läßt langsam erkalten und saugt nach 2 Stdn. den leuchtendroten Niederschlag ab. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Essigester/Methanol (1:3) schmelzen die roten Nadelchen bei 126-126,5°.

4,696 mg Subst.	9,420 mg CO ₂	2,170 mg H ₂ O
2,602 " "	0,293 ccm N ₂ (27°/727 Torr)	
C ₂₁ H ₂₄ O ₈ N ₄ (460,4)	Ber. C 54,78	H 5,25 N 12,17
	Gef. " 54,73	" 5,17 " 12,26

3-Oxo-6-carbäthoxy-5,6-trimethyl^hen-2,3,4,6,7,8-hexahydro-cinnolin (XXIII)

Man erhitzt 0,3 g der reinen Säure XX mit 0,3 ccm 92proz. Hydrazinhydrat 10 Min. bis nahe zum Sieden, gibt nach dem Abkühlen zu der klaren Lösung das doppelte Volumen 50proz. Äthanol und läßt bei Raumtemperatur stehen; nach 24 Stdn. haben sich farblose Kristalldrusen abgeschieden. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus 25proz. Äthanol und einstündigem Trocknen bei 100°/15 Torr schmelzen die farblosen, glitzernden Blättchen bei 150-151,5°.

5,041 mg Subst.	11,845 mg CO ₂	3,080 mg H ₂ O
2,824 " "	0,279 ccm N ₂ (26°/731 Torr)	
C ₁₄ H ₁₈ O ₃ N ₂ (262,3)	Ber. C 64,10	H 6,92 N 10,68
	Gef. " 64,10	" 6,84 " 10,84

6-Methyl-1,6-dicarbomethoxy-nonandion-(3,7) (XXIIIId)

14,4 g (0,1 Mol) 2-Methyl-3-oxo-valeriansäuremethylester und 14,2 g (0,1 Mol) Vinyl-(β-carbomethoxy-äthyl)-keton (XIII) ergeben durch Michael-Addition nach der für V angegebenen Vorschrift 17 g (59% d.Th.) eines leicht gelblichen Öls vom Sdp. 136-139°/0,01 Torr (nach einem reichlichen Vor-

lauf von nicht umgesetztem Ausgangsmaterial). Nochmalige Destillation liefert ein farb- und geruchloses Öl vom Sdp. 138-140°/0,01 Torr. Ausb. 14 g (49% d.Th.)

4,773 mg Subst.	10,285 mg CO ₂	3,320 mg H ₂ O
C ₁₄ H ₂₂ O ₆ (286,3)	Ber. C 58,73	H 7,75
	Gef. " 58,80	" 7,78

Bis-2,4-dinitrophenylhydrazon von XIIIId

Eine methanolische Lösung von XIIIId wird mit überschüssiger methanolischer Reagenzlösung ⁷⁷⁾ aufgekocht. Beim Erkalten scheiden sich verfilzte gelbe Nadelchen ab. Bei einigen Versuchen schied sich das Kondensationsprodukt zunächst als rotgelbes Öl ab, das durch Reiben mit dem Glasstab leicht zur Kristallisation gebracht werden konnte. Zur Analyse wird zweimal wie folgt gereinigt: Man löst in warmem Chloroform und gibt das sechs- bis achtfache Volumen an heißem Methanol zu; beim allmählichen Erkalten kristallisieren gelbe Nadelbüschel aus. Schmp. 152-154° (Sintern bei 151°).

4,894 mg Subst.	8,665 mg CO ₂	1,960 mg H ₂ O
3,108 " "	0,495 ccm N ₂ (31°/721 Torr)	
C ₂₆ H ₃₀ O ₁₂ N ₈ (646,6)	Ber. C 48,30	H 4,68 N 17,33
	Gef. " 48,30	" 4,48 " 16,96

10-Carboxy-Δ^{1,9}-octalon-(2)-essigsäure-(1) (XV)

7,0 g (0,025 Mol) 10-Carbäthoxy-Δ^{1,9}-octalon-(2)-essigsäure-(1) (VII) werden mit einer Lösung von 10 g Kaliumhydroxyd in 60 ccm Wasser und 100 ccm Methanol 18 Stdn. in einer Stickstoffatmosphäre zum gelinden Sieden unter Rückfluß erhitzt. Dann zieht man das Methanol i.Vak. ab (Wasserbadtemperatur bis 40°). Die verbleibende klare, gelbliche Lösung wird in Eis-Kochsalz-Mischung gekühlt, vorsichtig mit eiskalter konz. Salzsäure abgestumpft und schließlich mit

kalter verd. Salzsäure angesäuert. Nach wenigen Sekunden scheiden sich farblose Kriställchen ab. Man läßt noch 15 Min. in der Kältemischung und wartet die Vervollständigung der Kristallisation bei Raumtemperatur ab (1 bis 2 Stdn.). Der Kristallbrei wird abgesaugt, mit Eiswasser gewaschen und im Vakuumexsikkator über KOH getrocknet; Ausb. 4,3 g (68% d.Th.).

Zur Analyse wird zweimal wie folgt umkristallisiert: Die Probe wird in warmem Methylacetat, das 5% Tetrahydrofuran enthält, gelöst und mit etwa dem gleichen Volumen warmen Petroläthers (Sdp. 60-80°) versetzt. Getrocknet wird 2 Stdn. bei 25°/15 Torr; farblose Kriställchen, die je nach Geschwindigkeit des Aufheizens zwischen 140 und 145° unter heftiger CO₂-Entwicklung zusammenschmelzen.

4,897 mg Subst.	11,135 mg CO ₂	2,820 mg H ₂ O
C ₁₃ H ₁₆ O ₅ (252,3)	Ber. C 61,89	H 6,39
	Gef. " 62,03	" 6,45

Δ^{1,9}-Octalon-(2)-essigsäure-(1) (XVI)

2,0 g (0,008 Mol) 10-Carboxy-Δ^{1,9}-octalon-(2)-essigsäure-(1) (XV), vermischt mit 0,3 g Weichglaspulver, werden in einem 50-ccm-Spitzkölbchen auf dem Ölbad langsam aufgeheizt, wobei Wasserstrahlvakuum anlegt und durch eine Kapillare Stickstoff gesaugt wird. Sobald bei einer Badtemperatur von etwa 140° CO₂-Entwicklung zu beobachten ist, hält man die Temperatur konstant und steigert sie erst dann, wenn die Gasentwicklung nachläßt. Am Schluß hält man noch einige Zeit bei 165°. Das noch warme Produkt wird in Äther aufgenommen und mit etwas Aktivkohle aufgeköcht. Nach dem Erkalten filtriert man von Glaspulver und Aktivkohle ab und dampft die Lösung zur Trockene ein. Der Rückstand wird erneut mit Äther durchfeuchtet und rasch auf einem Tonteller abgepreßt. Die schwach gelbliche Kristallmasse nimmt man in verd. Sodalösung auf und extrahiert zur Entfernung von Neutralstoffen mit Äther. Beim vorsichtigen Ansäuern der alkalischen Lösung mit verd. Salzsäure unter

Kühlung scheiden sich alsbald farblose Kriställchen ab. Man läßt einige Stdn. bei Raumtemperatur stehen, saugt ab, wäscht mit Eiswasser und trocknet mehrere Tage im Vakuumexsikkator über KOH; Ausb. 1,1 g (66% d.Th.). Die Substanz neigt dazu, sich aus Wasser oder wasserhaltigen Lösungsmitteln mit Kristallwasser abzuscheiden und zeigt einen sehr unscharfen Schmelzpunkt, wenn sie nicht sorgfältig entwässert wird. Zur Analyse wird zweimal aus Essigsäureäthylester/Petroläther (Sdp. 60-70°) (1:1) umkristallisiert und mehrere Tage im Vakuumexsikkator getrocknet. Schmp. 80-82° (Sintern ab 78°).

5,154 mg Subst.	12,980 mg CO ₂	3,610 mg H ₂ O
C ₁₂ H ₁₆ O ₃ (208,3)	Ber. C 69,21	H 7,74
	Gef. " 68,72	" 7,84

2,4-Dinitro-phenylhydrazon des Methylesters von XVI

Man erhitzt etwa 0,2 g XVI mit überschüssiger methanolischer, schwefelsäurehaltiger Reagenzlösung ⁷⁷⁾ 5 Min. über freier Flamme und hält noch 30 Min. bei einer Wasserbadtemperatur von etwa 60°. Beim Abkühlen scheiden sich leuchtend rote Nadelchen ab. Einmal aus 90% Methanol umkristallisiert, schmelzen sie bei 137-138°.

4,932 mg Subst.	10,210 mg CO ₂	2,480 mg H ₂ O
2,880 " "	0,381 ccm N ₂ (30°/732 Torr)	
C ₁₉ H ₂₂ O ₆ N ₄ (402,4)	Ber. C 56,71	H 5,51 N 13,92
	Gef. " 56,47	" 5,63 " 14,36

8-Carbäthoxy-9-oxo-hydrindanon-(5)-essigsäure-(4)-lacton, Isomeres vom Schmp. 138-139° (XXIa)

a) durch Kondensation von 1-Chlor-5-carbomethoxy-pentanon-(3) mit 2-Carbäthoxy-cyclopentanon-(1)

In einem 500-ccm-Dreihalskolben, der mit Rührwerk, Chlorcalcium-Rohr und Tropftrichter versehen ist, werden 4,6 g Natrium (0,2 Mol) in 200 ccm absol. Äthanol gelöst. In die mit Eiswasser vorgekühlte Lösung wird eine Lösung von 31,2g

(0,2 Mol) 2-Carboäthoxy-cyclopentanon-(1) in 50 ccm absol. Äthanol innerhalb 45 Min. unter Rühren und Kühlung mit Eiswasser eingetropft. Man rührt noch 1 Stde. bei 0°, tropft dann eine Lösung von 35 g (0,2 Mol) 1-Chlor-5-carbomethoxy-pentanon-(3) (IV) in 50 ccm absol. Äthanol innerhalb 30 Min. unter Rühren und Kühlen mit Eiswasser zu und läßt 12 Stdn. bei Raumtemperatur stehen. Dann saugt man vom abgeschiedenen Natriumchlorid ab und entfernt aus dem Filtrat das Äthanol i. Vak. bei einer Wasserbadtemperatur von höchstens 35°. Das vorgeschaltete Manometer soll am Schluß einen Druck von 15 Torr anzeigen. Der ölige Rückstand wird zusammen mit 200 ccm Wasser und 200 ccm Äther gut durchgeschüttelt. Nach einigen Min. scheidet sich eine farblose Substanz ab, die sich hauptsächlich an der Trennungsfläche der beiden Phasen ansammelt. Nach einer Stunde saugt man ab, wäscht einigemal mit wenig Äther nach und trocknet bei 80°. Farblose Blättchen vom Schmp. 135-139°, Ausb. 14 g (26,5% d.Th.).

Zur Analyse wird zweimal aus Aceton/Wasser (1:3) umkristallisiert und 1 Stde. bei 100°/15 mm getrocknet; Schmp. 138-139°.

(Aus der wässrig-alkalischen Phase konnten nur 3 g (6% d.Th.) der Säure XX isoliert werden; aus der ätherischen Schicht wurde eine geringe Menge des isomeren Lactons XXI b isoliert.)

b) durch Ringschluß mit konz. Schwefelsäure aus 2-Carboäthoxy-2-(3-oxo-5-carbomethoxy-pentyl)-cyclopentanon-(1) (XXII)

1,2 g des Diketo-dicarbonsäureesters XXII werden unter Kühlung mit Eis-Kochsalz-Mischung und unter Rühren mit dem Glasstab tropfenweise mit 1,5 ccm konz. Schwefelsäure versetzt. Das entstehende klare, viscose, leicht gelbliche Öl wird noch 10 Min. bei Raumtemperatur gerührt und dann auf 20 g Eis gegossen. Man gibt sofort 8 ccm Äther zu und schüttelt gut durch. Nach kurzer Zeit kristallisiert das Lacton XXIIa aus der wässrigen Phase in farblosen, glitzernden Blättchen. Man saugt ab und kristallisiert sofort aus Aceton/Wasser (1:5) um. Ausb. 0,4 g (37,5% d.Th.), Schmp. 137-139°.

Zur Analyse wird nochmals aus Aceton/Wasser (1:3) umkristallisiert und eine Stde. bei 100°/15 Torr getrocknet: Schmp. 138-139°; der Misch-Schmp. mit der auf dem Wege a) gewonnenen Substanz zeigt keine Erniedrigung.

a) 5,113 mg Subst.	11,810 mg CO ₂	3,090 mg H ₂ O
b) 4,763 " "	11,025 " "	2,950 " "
C ₁₄ H ₁₈ O ₅ (266,3)	Ber. C 63,14	H 6,81
	Gef. a) " 63,02	" 6,76
	b) " 63,17	" 6,93

8-Carbäthoxy-9^{hydr}oxy-hydrindanon-(5)-essigsäure-(4)-lacton,
Isomeres vom Schmp. 107-108° (XXI b)

Die bei der Darstellung des isomeren Lactons XXIIa anfallende ätherische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Abdestillieren des Äthers verbleibt ein öliger Rückstand, der i.Hochvak. destilliert wird; nach einem Vorlauf von nichtumgesetztem 2-Carbäthoxy-cyclopentanon-(1) fängt man die Fraktion 160-170°/0,01 Torr auf (14 g eines gelblichen, dickflüssigen Öls). Bei nochmaliger Destillation erhält man daraus 6,0 g eines gelblichen, dickflüssigen Öls vom Sdp. 163-166°/0,01 Torr, das durch Anreiben mit Äther zur Kristallisation gebracht wird. Nach wiederholtem Anreiben mit Äther werden farblose Kristalle vom Schmp. 106-107° erhalten; Ausb. 3,2 g (6% d.Th., bezogen auf 2-Carbäthoxy-cyclopentanon-(1)). Zur Analyse wurde aus Äther nach der für VII beschriebenen Methode (nach vorherigem Schmelzen) umkristallisiert; Schmp. 107-108°. Die Substanz ist unlöslich in kalter verd.Sodalösung, löst sich jedoch in verd.Natronlauge beim Erwärmen.

5,169 mg Subst.	12,000 mg CO ₂	3,110 mg H ₂ O
C ₁₄ H ₁₈ O ₅ (266,3)	Ber. C 63,14	H 6,81
	Gef. " 63,34	" 6,73

10-Carbomethoxy-^{1,2}9-~~oxy~~-decalon-(2)-essigsäure-(1)-lacton
(XXIV)

8,8 g 2-Carbomethoxy-~~2~~-(3-oxo-5-carbomethoxy-pentyl)-cyclohexanon-(1) (XIV) werden unter Kühlung mit Eis-Kochsalz-Mischung und unter Rühren mit dem Glasstab tropfenweise mit 4 ccm konz. Schwefelsäure versetzt. Man läßt 5 Stdn. bei Raumtemperatur stehen und gießt dann auf 60 g Eis. Beim Durchschütteln mit 50 ccm Äther scheiden sich farblose Kristalle ab, die nach einiger Zeit abgesaugt und sofort aus Aceton/Wasser (1:5) umkristallisiert werden. Ausb. 4,2 g (59% d.Th.), Schmelzpunkt unscharf (138-145°). Nach dreimaligem Umkristallisieren aus Aceton/Wasser (1:5) schmilzt das Lacton konstant bei 145-146°. Die Substanz ist erst beim Erwärmen in verd. Natronlauge löslich.

5,270 mg Subst.	12,195 mg CO ₂	3,250 mg H ₂ O
C ₁₄ H ₁₈ O ₅ (266,3)	Ber.. C 63,14	H 6,81
	Gef.. " 63,13	" 6,90

2-Carbäthoxy-2-(3-oxo-5-carbomethoxy-pentyl)-tetralon-(1) (XXXII)

Nach der für V angegebenen Vorschrift werden 21,8 g (0,1 Mol) 2-Carbäthoxy-tetralon-(1) mit 14,2 g (0,1 Mol) Vinyl-(β-carbomethoxy-äthyl)-keton (XIII) zur Reaktion gebracht, wobei jedoch statt käuflichem Natriummethylat 0,23 g (0,01 Mol) Natrium verwendet werden. Nach beendetem Eintropfen läßt man noch 48 Stdn. bei Raumtemperatur stehen. Bei der Aufarbeitung wird ein bei 198-205°/0,01 Torr siedendes Öl erhalten, das bei nochmaliger Destillation i. Hochvak. 22 g (61% d.Th.) eines äußerst dickflüssigen, gelblichen Öls vom Sdp. 202-204°/0,01 Torr ergibt.

4,968 mg Subst.	12,115 mg CO ₂	3,000 mg H ₂ O
C ₂₀ H ₂₄ O ₆ (360,4)	Ber. C 66,65	H 6,71
	Gef. " 66,52	" 6,76

3-Oxo-11-carbäthoxy-1,2,3,9,10,11-hexahydro-phenanthren-essigsäure-(4) (XXXIII)

In einem 250-ccm-Dreihalskolben, der mit Anschütz-Aufsatz, Rührwerk, Thermometer und Tropftrichter versehen ist, tropft man zu einer Lösung von 12 g (0,033 Mol) 2-Carbäthoxy-2-(3 -oxo-5-carbomethoxy-pentyl)-tetralon-(1) (XXXII) in 30 ccm absol. Methanol unter Rühren eine Lösung von 1,8 g (0,033 Mol) käuflichem Natriummethylat in 50 ccm absol. Methanol innerhalb 20 Min. zu. Nach Beendigung des Eintropfens rührt man noch kurze Zeit und läßt dann 15 Stdn. bei Raumtemperatur stehen. Dann entfernt man das Methanol i. Vak. (wie für VII beschrieben), nimmt den Rückstand in 70 ccm Wasser auf, befreit von Neutralsubstanzen durch zweimaliges Ausschütteln mit je 30 ccm Äther und säuert mit 30 ccm 2n-Salzsäure an. Man nimmt das abgeschiedene gelbliche Öl in Benzol auf, wäscht die benzolische Lösung mit 20proz. Kochsalzlösung neutral und trocknet über Na_2SO_4 . Dann wird abfiltriert, mit etwas Aktivkohle aufgekocht und über Nacht bei Raumtemperatur stehengelassen. Man filtriert ab, entfernt das Benzol i. Vak. und reibt den Rückstand mit Äther an. Nach wiederholtem Anreiben und Absaugen erhält man 7,2 g (65% d. Th.) farbloser Kristalle, Schmp. 138-142°. Nach dem Umkristallisieren (zweimal aus 30proz. Essigsäure) schmilzt die Säure bei 141-143°.

3,593 mg Subst.	9,109 mg CO_2	1,941 mg H_2O
$\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{O}_5$ (328,4)	Ber. C 69,50	H 6,14
	Gef. " 69,18	" 6,04

2a-Carbäthoxy-5-oxo-7-hydroxy-1,2,2a,3,4,5-hexahydro-pyren
(XXXIV)

In einer Polyäthylenflasche werden 10 g (0,03 Mol) 3-Oxo-11-carbäthoxy-1,2,3,9,10,11-hexahydro-phenanthren-essigsäure -(4) (XXXIII) vom Schmp. 138-142° mit 200 ccm wasserfreier Flußsäure übergossen. Beim Umschütteln entsteht sofort eine tief orangegelbe Lösung. Man läßt 5 Stdn. bei 18-20° stehen und bläst dann den Fluorwasserstoff mittels eines Luftstromes ab, wobei man am Schluß das Reaktionsgefäß in ein 30-40° warmes Wasserbad stellt. Den Rückstand macht man mit verd. Sodalösung alkalisch. Um dabei eine voll-

ständige Neutralisation der Flußsäure zu gewährleisten, zerdrückt man das Reaktionsprodukt sorgfältig und läßt es so lange mit der Sodalösung stehen, bis es sich als feines Pulver abgesetzt hat (etwa 2 Stdn.). Man saugt ab, wäscht gründlich mit verd. Sodalösung, dann mit Wasser, und trocknet im Vakuumexsikkator. Das erhaltene chamoisfarbene Produkt wird mit 30 ccm Äther 30 Min. lang unter Rückfluß gekocht, abfiltriert und einigemal mit wenig Äther nachgewaschen. Das nunmehr schwach ockerfarbene Produkt zersetzt sich bei 250-256° (Kupferblock), nachdem schon ab etwa 220° eine zunehmende Dunkelfärbung zu beobachten ist. Ausb. 6,5 g (69% d.Th.).

Zur Analyse kristallisiert man zweimal aus siedendem Anisol um, wäscht mit etwas Methanol nach und trocknet 1 Stde. bei 150°/15 Torr. Zersetzungspunkt 255-258° (Kupferblock), ab etwa 220° beginnende Dunkelfärbung. Die reine Substanz gleicht in der Farbe sublimiertem Schwefel. Die Substanz löst sich in 2n-Natronlauge bei Raumtemperatur mit tiefgelber Farbe.

5,205 mg Subst.	13,995 mg CO ₂	2,740 mg H ₂ O
C ₁₉ H ₁₈ O ₄ (310,3)	Ber. C 73,53	H 5,85
	Gef. " 73,36	" 5,89

Pyren (XXIX)

1 g (0,032 Mol) 2a-Carbäthoxy-5-oxo-7-hydroxy-1,2,2a,3,4,5-hexahydro-pyren (XXXIV) (Rohprodukt) wird mit 50 g Zinkstaub ("MERCK, p.a.") innig vermischt. Man teilt in etwa 10 gleiche Teile und füllt in 10 Reagenzgläser aus schwer-schmelzbarem Glas (18 x 1,5 cm), aus denen man vorher die Luft durch Stickstoff verdrängt hat. Nachdem man nochmals vorsichtig Stickstoff in das Reagenzglas eingeblasen hat, verschließt man es mit einem festen Wattebausch und erhitzt es vorsichtig in der eben entleuchteten Bunsenflamme unter langsamem Drehen in fast waagrechter Lage. Sobald sich im kälteren Teil des Glases ein gelbbraunes Kondensat bildet, steigert man die Temperatur bis zur dunklen Rotglut und läßt dann erkalten. Das sich ringförmig ansetzende Kon-

densat erstarrt dabei kristallin. Man extrahiert, indem man mehrmals die Reagenzgläser mit Äther füllt, den Zinkstaub aufrührt und nach dem Absitzen den Äther abdekantiert. Man erhält etwa 500 ccm einer hellgrün fluoreszierenden ätherischen Lösung. Man dampft ein, trocknet den pulverigen braunen Rückstand kurz i. Vak., löst in einer Mischung von 50 ccm absol. Benzol und 50 ccm Petroläther (Sdp. 60-70°) und adsorbiert an 20 g basisches Aluminiumoxyd ("WOELM", Akt.stufe II) in einer Säule von 9 mm lichter Weite. Man entwickelt mit einer Mischung (1:1) von absol. Benzol und Petroläther (Sdp. 60-70°). Das Pyren geht rasch ins Filtrat, wie die Fluoreszenz im Lichte der Quarzlampe zeigt. Die ersten Fraktionen liefern ein fast farbloses Produkt, das unscharf bei 130° schmilzt (Sintern ab 120°). Die folgenden Fraktionen liefern ein zunehmend gelblich gefärbtes Produkt vom selben Schmelzbereich. Aus den ersten Fraktionen von insgesamt 80 ccm werden so 0,12 g (18,4%) rohes Pyren vom Schmelzpunkt 130° (Sintern ab etwa 120°) erhalten. Die nachfolgenden Fraktionen enthalten nur noch wenig einer gelben, kristallisierten Verbindung und werden verworfen. Um vollkommen reines Pyren zu erhalten, löst man das nach der ersten Reinigung erhaltene Produkt (0,12 g) in 15 ccm Petroläther (Sdp. 60-70°), adsorbiert an 15 g basisches Aluminiumoxyd ("WOELM", Akt.stufe I) in einer Säule von 8 mm lichter Weite und entwickelt mit 250 ccm Petroläther (Sdp. 60-70°). Nach der ersten Fraktion von 80 ccm (farblos, im Licht der Quarzlampe keine Fluoreszenz), die beim Eindampfen keinen Rückstand hinterläßt, fängt man eine Fraktion von 90 ccm auf (farblos, im Licht der Quarzlampe hellblaue Fluoreszenz), die eingeengt und auf dem Uhrglas eingedunstet wird. Es scheiden sich vollkommen farblose, gestaffelte Kristallplättchen von rautenförmigem Umriß ab, die bei 149-150° schmelzen. Nach Umkristallisieren aus Methanol liegt der Schmp. bei 150-151°. Ausb. 0,035 g (5,5% d. Th.)

4,169 mg Subst.	14,490 mg CO ₂	1,980 mg H ₂ O
C ₁₆ H ₁₀ (202,2)	Ber. C 95,02	H 4,98
	Gef. " 94,80	" 5,31

Pikrat: 10 mg reines Pyren (Schmp. 150-151°) werden in 1 cc heißem Äthanol gelöst und mit 2 ccm einer heißen, gesättigten Lösung von Pikrinsäure in Äthanol versetzt. Es scheiden sich sofort lange, leuchtendrote Nadelchen ab. Man saugt ab, wäscht sorgfältig mit Äthanol und trocknet 30 Min. bei 56°/15 Torr; Schmp. 222-223°, leichtes Sintern ab 215°.

4,539 mg Subst.	10,140 mg CO ₂	1,240 mg H ₂ O
2,360 " "	0,217 ccm N ₂ (28°/722 Torr)	
C ₁₆ H ₁₀ O ₆ H ₂ (NO ₂) ₃ OH	Ber. C 61,25	H 3,04 N 9,74
= C ₂₂ H ₁₃ O ₇ N ₃ (431,4)	Gef. " 60,94	" 3,06 " 9,90

1-Oxo-2-carbomethoxy-2-(3-oxo-5-carbomethoxy-pentyl)-1,2,3,4-tetrahydro-phenanthren (XLV)

Die Michael-Addition wird nach der für XXXII angegebenen Vorschrift ausgeführt. Aus 25,4 g (0,1 Mol) 1-Oxo-2-carbomethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-phenanthren (XLIV) (ockerfarbenes Rohprodukt vom Schmp. 87-88°), gelöst in 150 ccm absol. Benzol, und 20 g (0,14 Mol) Vinyl-(β-carbomethoxy-äthyl)-keton (XIII), stabilisiert mit 0,1 % Hydrochinon, wird nach der üblichen Aufarbeitung schließlich eine benzolische Lösung von XLV erhalten, die nach Entfernung des Lösungsmittels ein braunes, dickflüssiges Rohprodukt liefert. Zweckmäßig entfernt man das Benzol nicht vollständig i. Vak., um ein vorzeitiges Kristallisieren des Produktes zu vermeiden; vielmehr rührt man den noch warmen, flüssigen Rückstand mit Äther an, saugt den entstandenen Kristallbrei ab und wäscht einigemal mit Äther nach bis die Waschflüssigkeit farblos bleibt. Der Äther nimmt die dunklen Verunreinigungen gut auf und man erhält ein schwach gelbliches Kristallpulver vom Schmp. 115-117°, das genügend rein ist für den nachfolgenden Ringschluß. Ausb. 29 g (73% d. Th.).

Zur Analyse wird zweimal aus Methanol umkristallisiert, das erstemal unter Zusatz von Aktivkohle; farblose, gut ausgebildete Kriställchen vom Schmp. 116-117°.

4,897 mg Subst.	12,475 mg CO ₂	2,680 mg H ₂ O
C ₂₃ H ₂₄ O ₆ (396,4)	Ber. C 69,68	H 6,10
	Gef. " 69,50	" 6,13

2a-Carbomethoxy-5-oxo-1,2,2a,3,4,5-hexahydro-chrysen-
essigsäure-(6) (XLVI)

Nach der für VII beschriebenen Ringschlußmethode werden 15,8 g (0,04 Mol) 1-Oxo-2-carbomethoxy-2-(3-oxo-5-carbomethoxy-pentyl)-1,2,3,4-tetrahydro-phenanthren (XLV) (Rohprodukt vom Schmp. 115-117°), gelöst in 220 ccm absol. Benzol, mit einer Natriummethylat-lösung behandelt, die man durch Auflösen von 0,92 g (0,04 Mol) Natrium in 60 ccm absol. Methanol herstellt. Die nach der Aufarbeitung schließlich erhaltene wässrige Lösung des Natriumsalzes von XLVI wird mit verd. Salzsäure angesäuert, wobei sich die freie Säure in feinen Kriställchen abscheidet. Nach 30 Min. saugt man ab, wäscht mit Wasser gründlich nach und trocknet im Exsikkator. Das leicht gebliche Rohprodukt schmilzt bei 210-212°, leichtes Sintern ab etwa 200°. Ausb. 12,9 g (89,5% d.Th.). Zum Umkristallisieren löst man die gesamte Menge in 350 ccm siedender 66proz. Essigsäure, gibt 1 g Aktivkohle zu und läßt abkühlen. Nach 2 Stdn. kocht man kurz auf, filtriert durch einen geheizten Trichter und wäscht das Filter mit 30 ccm 66proz. Essigsäure nach. Das gesamte Filtrat wird nochmals nahe zum Sieden erhitzt und mit 200 ccm heißem Wasser versetzt. Beim Kühlen mit kaltem Wasser scheidet sich die Säure in gut ausgebildeten Kriställchen ab. Nach 1 Stde. saugt man ab, wäscht gründlich mit Wasser und trocknet im Exsikkator. Farblose Kristalle, Schmp. 218-219°, Sintern ab 205°. Ausb. 11 g (76,4% d.Th.).

Zur Analyse wird noch zweimal aus 66proz. Essigsäure umkristallisiert und 2 Stdn. bei 100°/15 Torr getrocknet. Schmp. 218-219°, Sintern ab 210°; die Schmelze ist leicht gelb gefärbt. Beim Aufheizen auf 250° tritt Gasentwicklung auf. Die Substanz ist unlöslich in kalter verd. Sodalösung, jedoch leichtlöslich in kalter verd. Kaliumcarbonatlösung.

5,043 mg Subst.	13,420 mg CO ₂	2,480 mg H ₂ O
C ₂₂ H ₂₀ O ₅ (364,4)	Ber. C 72,51	H 5,53
	Gef. " 72,57	" 5,50

2,4-Dinitro-phenylhydrazon von XLVI

0,1 g XLVI vom Schmp. 218-219° werden mit 10 ccm der methanolischen Reagenzlösung ⁷⁷⁾ aufgeköcht. Aus der dunkelroten Lösung fallen schon nach etwa 10 Sekunden während des Siedens dunkelrote Kriställchen aus. Nach dem Trocknen bei 100°/15 Torr schmilzt die Verbindung bei 260-263° (Kupferblock) unter Dunkelfärbung (ab 250° leichtes Sintern und leichte Farbvertiefung, Gasentwicklung bei 265°). Zur Reinigung löst man in heißem Dioxan und fügt das 8-fache Volumen heißes Ligroin (Sdp. 100-140°) zu; schon in der Hitze fällt ein tieferer, kristalliner Niederschlag aus, den man absaugt, mit Methanol wäscht und 2 Stdn. bei 100°/15 Torr trocknet. Schmp. 261-263° (Kupferblock) unter Dunkelfärbung, ab 255° leichte Dunkelfärbung, bei 265° Gasentwicklung. Die Verbindung ist unlöslich in kalter verd. Sodalösung.

4,093 mg Subst.	9,270 mg CO ₂	1,660 mg H ₂ O
2,616 " "	0,245 ccm N ₂ (30°/720 Torr)	
C ₂₈ H ₂₄ O ₈ N ₄ (544,5)	Ber. C 61,76	H 4,44 N 10,29
	Gef. " 61,80	" 4,54 " 9,99

6-Hydroxy-8-oxo-10a-carbomethoxy-1,2,8,9,10,10a-hexahydro-3,4-benzpyren (XLVII)

In einer Polyäthylenflasche übergießt man 9,1 g (0,025 Mol) 2a-Carbomethoxy-5-oxo-1,2,2a,3,4,5-hexahydro-chrysen-essigsäure-(6) (XLVI) vom Schmp. 218-219° (einmal aus 66proz. Essigsäure umkristallisiert) mit 150 ccm wasserfreier Flußsäure und schwenkt einigemal um. Die entstandene gelbbraune Lösung läßt man 8 Stdn. bei 18-20° stehen und vertreibt dann den Fluorwasserstoff durch Überleiten eines Luftstromes, zuletzt bei einer Wasserbadtemperatur von 40-50°. Der Rückstand wird mit verd. Sodalösung alkalisch gemacht und sorgfältig mit dem Spatel zerdrückt. Es setzt sich ein feiner, tiefgelber Niederschlag ab, den man nach etwa 2 Stdn. absaugt und erst mit verd. Sodalösung, dann mit Wasser gründ-

lich wäscht. Schließlich behandelt man noch 1 Stde. mit 300 ccm Wasser bei 50° unter öfterem Umrühren, saugt ab und trocknet im Exsikkator. Die Substanz schmilzt bei etwa 280° unter Schwarzfärbung, nachdem schon ab etwa 220° eine allmähliche Dunkelfärbung zu beobachten ist. Ausb. 8,5 g (98% d.Th.). Die Lösungen in Methanol bzw. Äthanol, in denen sich das Phenol etwas löst, zeigen im Tageslicht eine prächtige gelbgrüne Fluoreszenz.

Zur Analyse wird einmal aus Anisol/o-Dichlorbenzol (3:1) und einmal aus Anisol umkristallisiert, mit Äther nachgewaschen und 1½ Stdn. bei 154°/15 Torr getrocknet; tiefgelbe Kriställchen, Zersetzung bei 280-283° (Kupferblock) unter Zusammenschmelzen und Schwarzfärbung, ab etwa 220° beginnende Dunkelfärbung.

4,971 mg Subst.	13,695 mg CO ₂	2,320 mg H ₂ O
C ₂₂ H ₁₈ O ₄ (346,4)	Ber. C 76,28	H 5,24
	Gef. " 76,11	" 5,29

3,4-Benzpyren (XXX)

1,0 g (0,029 Mol) 6-Hydroxy-8-oxo-10a-carbomethoxy-1,2,8,9,10,10a-hexahydro-3,4-benzpyren (XLVII) werden mit 50 g Zinkstaub ("MERCK, p.a.") sorgfältig vermischt und mit dem Spatel auf Glanzpapier fein zerrieben, bis die Mischung dem bloßen Auge homogen erscheint (keine gelben Spuren beim Zerreiben!). Ein schwerschmelzbares Glasrohr von 80 cm Länge und 1,4 cm lichter Weite wird nun wie folgt beschickt: 15 cm zerfaserter Asbest/5 g Zinkstaub/10 g der obigen Mischung / 5 g Zinkstaub / 2,5 cm Asbest / 5 g Zinkstaub usw., bis man am Ende das Rohr wieder mit einer größeren Lage Asbest (10-15 cm) abschließt. Nachdem man die Luft durch einen Wasserstoffstrom gründlich verdrängt hat, erhitzt man unter weiterem Durchleiten von Wasserstoff zunächst die am Ausstromende liegende Zone in der Bunsenflamme unter langsamem Drehen bis zur dunklen Rotglut. Der Kern der Flamme zeigt dabei auf die mittlere Schicht mit dem Substanzgemisch, doch sollen auch die beiderseitigen Schichten reinen Zinkstaubs

mit aufgeheizt werden. Das hellgelbe Destillat setzt sich ringförmig in den beiderseits angrenzenden Asbestlagen an. Nachdem man etwas hat abkühlen lassen, erhitzt man auf gleiche Weise die nächste Zone usw. Nach dem Abkühlen drückt man mit Hilfe von Preßluft (etwa 0,3 atü) 250 ccm Aceton durch das senkrecht gestellte Rohr. Die erhaltene orangegelbe, grünlich fluoreszierende Lösung wird mit Aktivkohle aufgekocht, nach dem Erkalten filtriert und zur Trockene eingedampft. Der ockerfarbene Rückstand (Rohschmp. etwa 140°) wird in 10 ccm Benzol gelöst und an 40 g basisches Aluminiumoxyd ("WOELM", Aktstufe I) in einer Säule von 13 mm lichter Weite adsorbiert; über das Aluminiumoxyd gibt man eine dünne Schicht Al_2O_3 /Aktivkohle (1:1). Das 3,4-Benzpyren geht ^{beim Entwickeln mit Petroläther/Benzol} ins Filtrat (blaue Fluoreszenz im Licht der Quarzlampe). Nach dem Eindunsten des Filtrats erhält man ein blaßgelbes Produkt vom Schmp. 171-172°, das ab 150° leicht sintert. Durch Umkristallisieren aus Benzol/Methanol (1:5) erhält man reines 3,4-Benzpyren in blaßgelben Nadelchen vom Schmp. 176-176,5° (leichtes Sintern bei 175°). Ausb. 55 mg (7,5% d.Th., bezogen auf XLVII).

4,500 mg Subst.	15,730 mg CO_2	1,920 mg H_2O
$\text{C}_{20}\text{H}_{12}$ (252,3)	Ber. C 95,21	H 4,79
	Gef. " 95,36	" 4,77

Pikrat: 15 mg reines 3,4-Benzpyren werden in 1 ccm heißem Äthanol gelöst und mit 1 ccm einer heißen, gesättigten Lösung von Pikrinsäure in Äthanol versetzt. Es scheiden sich sofort lange, dunkelrote Nadelchen ab. Nach dem Umkristallisieren aus wenig Äthanol zeigen sie den Schmp. 197-198° (Sintern ab 195°).

4,365 mg Subst.	10,415 mg CO_2	1,210 mg H_2O	
3,137 " "	0,248 ccm N_2 (31°/727 Torr)		
$\text{C}_{20}\text{H}_{12}\text{C}_6\text{H}_2(\text{NO}_2)_3\text{OH}$	Ber. C 64,86	H 3,14	N 8,73
= $\text{C}_{26}\text{H}_{15}\text{O}_7\text{N}_3$ (481,4)	Gef. " 65,30	" 3,11	" 8,52

1,6,6-Tricarbomethoxy-heptanon-(3) (LIII)

17,4 g (0,1 Mol) Methyl-malonsäurediäthylester und 14,2 g (0,1 Mol) Vinyl-(β -carbomethoxy-äthyl)-keton (XIII) werden genau nach der für V angegebenen Vorschrift zur Reaktion gebracht.

Die Destillation des Reaktionsproduktes ergab 23,7 g (82% d.Th.) eines farb- und geruchlosen, dickflüssigen Öls vom Sdp. 137-138°/0,01 Torr. Redestillation lieferte nach Abtrennung eines geringen Vorlaufes und praktisch ohne Rückstand 22,2 g (77% d.Th.) des Keto-tricarbonsäureesters vom Sdp. 126-127°/0,003 Torr.

4,834 mg Subst.	9,600 mg CO ₂	3,030 mg H ₂ O
C ₁₃ H ₂₀ O ₇ (288,29)	Ber. C 54,16	H 6,99
	Gef. " 54,18	" 7,02

2-Methyl-5-oxo-octandisäure-(1,8) (LV)

13,0 g (0,045 Mol) 1,6,6-Tricarbomethoxy-heptanon-(3) (LIII) werden mit 20 ccm konz. Salzsäure und 40 ccm Wasser 4 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Sodann engt man i.Vak. weitgehend ein, versetzt mit 20 ccm konz. Salzsäure und 30 ccm Wasser und erhitzt 20 Stdn. unter Rückfluß bei einer Ölbadtemperatur von 160-180°. Nach dieser Zeit ist die CO₂-Entwicklung vollständig beendet. Man entfernt die Salzsäure sorgfältig im Wasserstrahlvakuum, zuletzt bei einer Badtemperatur von 140°. Das noch warme, flüssige Produkt wird mit Äther verrührt, der entstehende farblose Kristallbrei abgesaugt und im Exsikkator über KOH getrocknet. Ausb. 8,6 g (94,5% d.Th.), Schmp. 108-110°.

Zur Analyse wird zweimal aus einer Mischung von Benzol/Aceton (4:1) umkristallisiert und 2 Stdn. bei 56°/15 Torr getrocknet. Farbloses, feines Kristallpulver vom Schmp. 109,5-111,5°.

4,942 mg Subst.	9,710 mg CO ₂	3,100 mg H ₂ O
C ₉ H ₁₄ O ₅ (202,2)	Ber. C 53,46	H 6,98
	Gef. " 53,60	" 7,02

2-Methyl-5-(3 -oxo-5 -carbomethoxy-pentyl)-furan (LXII)

In ein 100-ccm-Spitzkölbchen gibt man 14,2 g (0,1 Mol) Vinyl-(β -carbomethoxy-äthyl)-keton (XIII), 0,5 ccm einer gesättigten Lösung von Schwefeldioxyd in Wasser sowie 8,2 g (0,01 Mol) Silvan. Nach Aufsetzen eines Rückflußkühlers füllt man die Apparatur mit Stickstoff und erhitzt 1 Stde. im Wasserbad bei 90-95°. Zweckmässig arbeitet man dabei unter leichtem N₂-Überdruck, der in einfacher Weise durch Aufsetzen eines mit Stickstoff prall gefüllten Gummiballons auf den Kühler erzeugt wird; der Siedepunkt des Silvans wird dadurch merklich erhöht. Schon kurze Zeit nach Beginn des Erhitzens färbt sich das Reaktionsgemisch tief rotbraun. Das anfänglich lebhaftes Sieden des Silvans unter Rückfluß wird mit fortschreitender Reaktion schwächer und ist am Schluß nicht mehr wahrnehmbar. Die geringe Menge Wasser und nicht umgesetztes Ausgangsmaterial werden nun im Wasserstrahlvakuum unter Stickstoff abdestilliert (Ölbadtemperatur bis 150°) und der Rückstand der Destillation i. Hochvak. unter N₂ unterworfen. Nach geringem Vorlauf werden 12 g (54% d.Th.) eines leicht gelblichen, verhältnismäßig dünnflüssigen Öls vom Sdp. 116-119°/0,01 Torr erhalten. Als Destillationsrückstand verbleibt relativ viel dunkelbraunes Harz. Nochmalige Destillation ergibt 10 g (45% d.Th.) einer farblosen, öligen Flüssigkeit vom Sdp. 112-115°/0,01 Torr, die praktisch ohne Geruch ist. Die Substanz färbt sich nach mehrtägigem Stehen im Licht im verschlossenen Gefäß wieder schwach gelblich.

4,886 mg Subst.	11,490 mg CO ₂	3,160 mg H ₂ O
C ₁₂ H ₁₆ O ₄ (224,3)	Ber. C 64,27	H 7,19
	Gef. " 64,15	" 7,24

2-Methyl-5-(3 -oxo-6 -carbäthoxy-hexyl)-furan (LXV)

11 g (0,065 Mol) Vinyl-(γ -carbäthoxy-propyl)-keton (LXIV), 0,5 ccm einer gesättigten Lösung von Schwefeldioxyd in Wasser sowie 6,6 g (0,08 Mol) Silvan werden zusammen in einem 100-ccm-Spitzkölbchen 1 Stde. unter leichtem N₂-Überdruck (s. bei LXII) auf dem siedenden Wasserbad unter Rückfluß³ erhitzt. Man unterbricht kurz, gibt nochmals 0,5 ccm wässerige

SO₂-Lösung zu und erhitzt eine weitere Stunde unter Rückfluß und N₂-Überdruck. Dann destilliert man das überschüssige Silvan unter Stickstoff ab, schließlich auch das Wasser, wozu man gegen Ende im Wasserstrahlvakuum kurz auf 150° aufheizt. Der braune, flüssige Rückstand wird i. Hochvak. unter N₂ destilliert; nach geringem Vorlauf geht bei 127-135°/0,01 Torr ein dickflüssiges Öl über, das alsbald in der Vorlage zu einer schwach gelblichen Kristallmasse erstarrt. Bei der Destillation ist eine starke Überhitzung nötig (Ölbadtemperatur 210-240°). Als Destillationsrückstand verbleibt viel braunes Harz. Das Rohdestillat wird auf hartem Filtrierpapier abgepreßt, um es von begleitender öliger Substanz zu befreien. Man erhält 8 g (48,8% d.Th.) einer fast farblosen Kristallmasse vom Schmp. 35-38° (Sintern ab 33°). Zum Umkristallisieren löst man die Gesamtmenge in der eben ausreichenden Menge Petroläther (Sdp. 40-60°) bei einer Wasserbadtemperatur von 45°; beim Kühlen mit kaltem Wasser kristallisieren farblose Blättchen vom Schmp. 36-38° aus. Ausb. 6,5 g (39,7% d.Th.).

Zur Analyse wird nochmals wie oben umkristallisiert und 1 Stde. bei 20°/15 Torr getrocknet; Schmp. 36-38°.

5,164 mg Subst.	12,665 mg CO ₂	3,660 mg H ₂ O
C ₁₄ H ₂₀ O ₄ (252,3)	Ber. C 66,64	H 7,99
	Gef. " 66,90	" 7,93

4,7,10-Trioxo-undecansäure-(1) (LXIII)

10 g (0,045 Mol) 2-Methyl-5-(3 -oxo-5-carbomethoxy-pentyl)-furan (LXII) (zweimal destilliert) werden mit 20 ccm Methanol, 50 ccm Benzol und 20 ccm konz. Salzsäure unter leichtem Stickstoffüberdruck (s. bei LXII) 6 Stdn. auf dem Wasserbad unter kräftigem Rückfluß erhitzt. Dann entfernt man Methanol, Benzol und Salzsäure i. Vak., zuletzt bei einer Wasserbadtemperatur von 90°. Die hinterbleibende krümelige Kristallmasse, die noch etwas gelbliches Öl enthält, wird mit 70 ccm 2n-Salzsäure und 50 ccm Benzol weitere 4 Stdn. auf dem siedenden Wasserbad unter leichtem N₂-Überdruck zu kräftigem Sieden unter Rückfluß erhitzt. Benzol und Salzsäure werden nun i. Vak. entfernt, am Schluß im siedenden

Wasserbad. Zur Entfernung restlicher Salzsäure wird der leicht ockerfarbene kristalline Rückstand dreimal mit je 5 ccm Wasser versetzt und i.Vak. zur Trockene eingedampft. Schließlich löst man in 40 ccm Wasser auf dem siedenden Wasserbad, versetzt die klare, gelbe Lösung mit etwas Aktivkohle und filtriert nach einigen Minuten heiß durch einen geheizten Trichter. Beim Kühlen der Lösung mit kaltem Wasser unter Rühren kristallisiert die Triketosäure in farblosen Blättchen aus. Man kühlt kurz auf 0° , saugt ab, wäscht mit wenig Eiswasser nach und trocknet im Exsikkator über KOH. Schmp. $107-110^{\circ}$. Ausb. 8 g (78,5% d.Th.).

Zur Analyse wird nochmals aus Wasser unter Zusatz von Aktivkohle umkristallisiert; farblose Kristallschuppen von perlmuttartigem Glanz, Schmp. $108-110^{\circ}$. Nochmaliges Umkristallisieren aus relativ viel siedendem Benzol erhöht den Schmp. nicht mehr.

5,039 mg Subst.	10,755 mg CO_2	3,180 mg H_2O
$\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{O}_5$ (228,2)	Ber. C 57,88	H 7,07
	Gef. " 58,22	" 7,06

5,8,11-Trioxo-dodecansäure-(1) (LXVI)

6 g (0,024 Mol) 2-Methyl-5-(3-oxo-6-carbäthoxy-hexyl)-furan (LXV), einmal aus Petroläther (Sdp. $40-60^{\circ}$) umkristallisiert (Schmp. $36-38^{\circ}$), werden mit 10 ccm Methanol, 25 ccm Benzol und 10 ccm konz. Salzsäure unter leichtem Stickstoffüberdruck (s. bei LXII) 6 Stdn. auf dem Wasserbad unter Rückfluß zu kräftigem Sieden erhitzt. Dann entfernt man Methanol, Benzol und Salzsäure i.Vak., zuletzt bei einer Wasserbadtemperatur von 90° . Die hinterbleibende bräunliche, krümelige Kristallmasse wird mit 35 ccm 2n-Salzsäure und 25 ccm Benzol weitere 4 Stdn. auf dem siedenden Wasserbad unter leichtem N_2 -Überdruck zu kräftigem Sieden unter Rückfluß erhitzt. Benzol und Salzsäure werden nun i.Vak. entfernt, am Schluß im siedenden Wasserbad. Zur Entfernung restlicher Salzsäure wird der Rückstand dreimal mit je 5 ccm Wasser versetzt und i.Vak. zur Trockene eingedampft. Schließlich wird im Vakuumexsikkator über KOH getrocknet. Das so erhaltene Rohprodukt ist eine chamoisfarbene, sich talkumartig anfühlende Kristall-

masse, die bei 93-94° schmilzt und sich glatt in kalter verd.Sodalösung löst. Ausb. 5,5 g (95% d.Th.). Zur Reinigung löst man die Gesamtmenge in 80 - 100 ccm siedendem Benzol, kocht mit etwas Aktivkohle auf und filtriert durch einen geheizten Trichter. Beim Abkühlen kristallisiert die Säure sehr rasch in dünnen, praktisch farblosen Blättchen aus. Ausb. 4,1 g (71% d.Th.), Schmp.95-96°.

Zur Herstellung einer Analysenprobe wird noch einmal aus Wasser unter Zusatz von Aktivkohle umkristallisiert. Farblose Blättchen von Perlmuttglanz, Schmp.95-96°.

4,110 mg Subst.	8,980 mg CO ₂	2,820 mg H ₂ O
C ₁₂ H ₁₈ O ₅ (242,3)	Ber. C 59,49	H 7,49
	Gef. " 59,61	" 7,68

2,5-Bis-(3 -oxo-5 - carbomethoxy-pentyl)-pyrrol (LXX)

In einem 250-ccm-Rundkolben werden 3,35 g (0,05 Mol) frisch destilliertes Pyrrol in einer Mischung von 13 ccm Methanol und 13 ccm Wasser, welches 2% Schwefeldioxyd enthält, gelöst. Zu dieser Lösung gibt man 50 mg Hydrochinon, 1 ccm Eisessig sowie auf einmal 14,2 g (0,1 Mol) Vinyl-(β-carbomethoxy-äthyl)-keton (XIII). Man setzt sofort einen Rückflußkühler auf und füllt die Apparatur mit Stickstoff. Die Lösung erwärmt sich allmählich auf etwa 50°. Nach 15 Min., wenn die Erwärmung abklingt, läßt man auf dem Wasserbad noch 15 Min. unter Rückfluß sieden. Nach dem Abkühlen versetzt man mit 30 ccm Methanol und 100 ccm Wasser und läßt noch eine Stde. bei Raumtemperatur stehen. Schließlich wird kurz auf 5° gekühlt und abgesaugt: 14,5 g (82,5% d.Th.) fast farbloser, schuppiger Kristalle. Zum Umkristallisieren löst man die gesamte Menge in etwa 100 ccm heißem Methanol und kühlt rasch mit kaltem Wasser unter Umrühren; man erhält 12,0 g (68,5% d.Th.) farbloser, perlmuttartig glänzender Kristallschuppen, Schmp. 85,5-88,5°.

Zur Analyse wird nochmals aus Methanol umkristallisiert (Schmp.87-88,5°). Die Substanz gibt beim Aufbringen auf einen mit konz. Salzsäure befeuchteten Fichtenspan eine rote

Färbung, wie sie für Pyrrol und seine Derivate bekannt ist.

4,740 mg Subst. 10,705 mg CO₂ 2,970 mg H₂O

2,856 " " 0,109 ccm N₂ (24°/726 Torr)

C₁₈H₂₅O₆N (351,39) Ber. C 61,52 H 7,17 N 3,99

Gef. " 61,62 " 7,01 " 4,19

2,5-Bis-(3-oxo-6-carbäthoxy-hexyl)-pyrrol (LXXI)

3,35 g (0,05 Mol) frisch destilliertes Pyrrol, gelöst in einer Mischung aus 18 ccm Äthanol und 13 ccm Wasser, welches 2% Schwefeldioxyd enthält, werden genau nach der Vorschrift für LXX mit 17 g (0,1 Mol) Vinyl-(γ-carbäthoxy-propyl)-keton (LXIV) zur Reaktion gebracht, nach deren Beendigung man das Reaktionsgemisch mit 70 ccm warmem 50proz. Äthanol versetzt. Beim Abkühlen scheidet sich ein leicht rosagefärbter Kristallbrei ab, der nach 1 Stde. abgesaugt und gut mit 50proz. Äthanol gewaschen wird. Ausb. 13 g (64% d.Th.), praktisch farblose Kristallschuppen vom Schmp. 73-75°. Nach einmaligem Umkristallisieren aus 50proz. Äthanol liegt der Schmp. bei 77-78°; farblose Schuppen von perlmuttartigem Glanz.

5,008 mg Subst. 11,940 mg CO₂ 3,590 mg H₂O

2,960 " " 0,100 ccm N₂ (30°/733 Torr)

C₂₂H₃₃O₆N (407,5) Ber. C 64,84 H 8,16 N 3,44

Gef. " 65,06 " 8,02 " 3,67

2,5-Bis-(3-oxo-7-carbomethoxy-heptyl)-pyrrol (LXXII)

3,35 g (0,05 Mol) frisch destilliertes Pyrrol, gelöst in 15 ccm Methanol und 13 ccm Wasser, das 2% Schwefeldioxyd enthält, werden genau nach der Vorschrift für LXX mit 17 g (0,1 Mol) Vinyl-(δ-carbomethoxy-butyl)-keton (LXIX) (vgl. Theoretisch. Teil S. 73) zur Reaktion gebracht. Sobald diese beendet ist, versetzt man das noch warme Gemisch mit einer heißen Mischung von 100 ccm Wasser und 25 ccm Methanol. Beim Abkühlen scheidet sich ein farbloser Kristallbrei ab, den man nach 1 Stde. absaugt und gut mit 80proz. Methanol wäscht.

Ausb. 11 g (54% d.Th.), schuppige Kristalle mit Perlmuttglanz, Schmp. 87-88°.

Zur Analyse wird einmal aus Methanol umkristallisiert; Schmp. 87,5-88,5°. Wegen der nahen Übereinstimmung mit dem Schmp. des Pyrrolderivates LXX (87-88,5°) wurde ein Mischschmp. ausgeführt, der eine Depression von etwa 10° zeigte, womit die Verschiedenheit der beiden Substanzen erwiesen ist.

5,246 mg Subst.	12,500 mg CO ₂	3,800 mg H ₂ O
3,149 " "	0,105 ccm N ₂ (30°/730 Torr)	
C ₂₂ H ₃₃ O ₆ N (407,5)	Ber. C 64,84	H 8,16 N 3,44
	Gef. " 65,01	" 8,11 " 3,61

A n h a n g
=====

UV- und UR-Absorptionsspektren

Die UV- und UR-Absorptionsspektren wurden in den FARBERWERKEN HOECHST AG., Frankfurt (Main)- Höchst, aufgenommen, wofür wir auch an dieser Stelle unseren Dank aussprechen.

Die Absorptionsspektren im Ultravioletten (bzw. Sichtbaren) wurden mit einem Beckman-Spektralphotometer DKI registriert, wobei als Abszisse die Wellenlänge λ (m μ), als Ordinate die Extinktion E (bei VII, XI, XXIa, XXIb) bzw. die Durchlässigkeit D (bei XV, XVI, XX, XXIV, XXXIII, XLVII) aufgezeichnet wurde. Nach Korrektur der Werte für E bzw. D mittels des gleichfalls registrierten Küvettenleerwertes bzw. der 100%-Linie wurden die molaren dekadischen Extinktionskoeffizienten ϵ berechnet, deren Logarithmen als Funktion der Wellenlänge λ in den nachfolgenden Abbildungen dargestellt sind. Die Umrechnung ergibt sich aus dem Lambert-Bouguer-Beerschen Gesetz und aus der Definition der Durchlässigkeit D:

$$E = \log \frac{I_0}{I} = \epsilon \cdot c \cdot d ; \quad D = \frac{I}{I_0}$$

- (I_0 = Intensität des eintretenden Lichtes
I = " " austretenden "
 ϵ = molarer dekadischer Extinktionskoeffizient
c = Konzentration in Mol/Ltr.
d = Schichtdicke in cm)

Für die Verbindungen VII (Abb.1) und XI (Abb.2) wurde in verschiedener Schichtdicke gemessen, so daß die Extinktion

auch für die Nebenmaxima gut meßbare Werte annahm; dies drückt sich in einer deutlichen Aufspaltung dieser Banden aus, die bei den entsprechenden Verbindungen XV (Abb.3), XVI (Abb.4) und XX (Abb.8) nur als breite Schultern erscheinen. Die verwendeten Lösungsmittel sind bei den einzelnen Abbildungen angegeben. Die genaue Lage der Banden, die aus den großformatigen Originalkurven abgelesen wurde, ist an den betreffenden Stellen im Theoretischen Teil zu finden (für die komplizierte-
ren Spektren in Form von Tabellen mit $\lambda_{\max}$, $\lambda_{\min}$ und $\log \epsilon$).

Die Ultrarot-Absorptionsspektren wurden mit einem Doppelstrahlspektrometer Perkin-Elmer, Modell 21 (NaCl-Prisma) nach der Methode von U.SCHIED und H.REINWEIN⁷⁸⁾ (Substanz in KBr gepreßt) aufgenommen. Dabei ist die Extinktion E (s. obige Definition) gegen die Wellenlänge λ (μ) aufgetragen. In Abb.13 ist die Absorption von reinem KBr eingezeichnet; sie zeigt schwache Banden des Wassers, das durch Trocknen nicht restlos aus dem KBr entfernt werden kann.

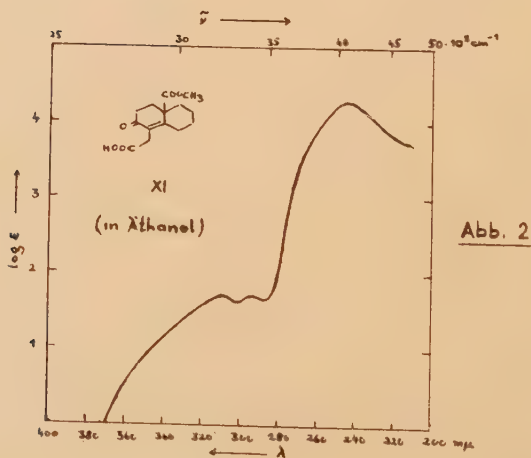
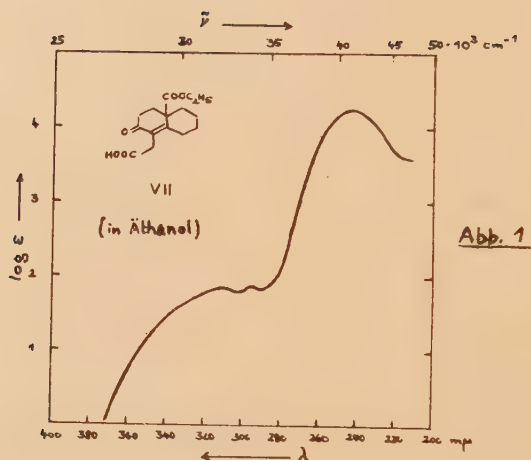


Abb. 1: UV-Absorptionsspektrum der 10-Carboäthoxy- $\Delta^{1,9}$ -octalon-(2)-essigsäure-(1) (VII) (vgl.S.7).

Abb. 2: UV-Absorptionsspektrum der 10-Carbomethoxy- $\Delta^{1,9}$ -octalon-(2)-essigsäure-(1) (XI) (vgl.S.10).

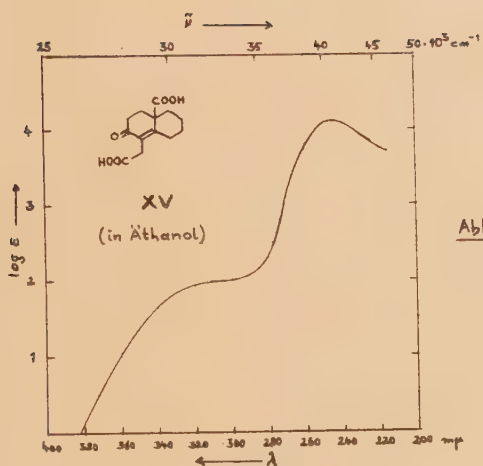


Abb. 3

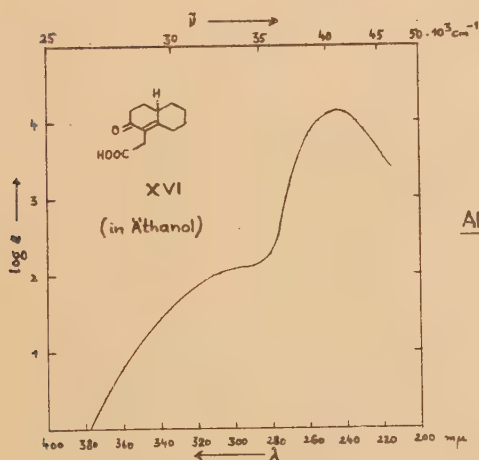


Abb. 4

Abb. 3 : UV-Absorptionsspektrum der 10-Carboxy- Δ^{12} -octalon-(2)-essigsäure-(1) (XV) (vgl. S. 15).

Abb. 4 : UV-Absorptionsspektrum der Δ^{19} -Octalon-(2)-essigsäure-(1) (XVI) (vgl. S. 15).

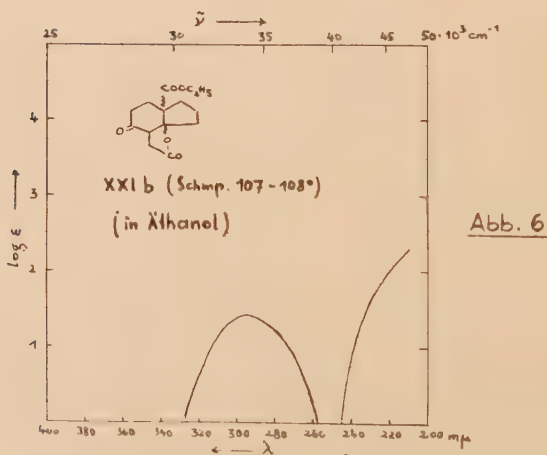
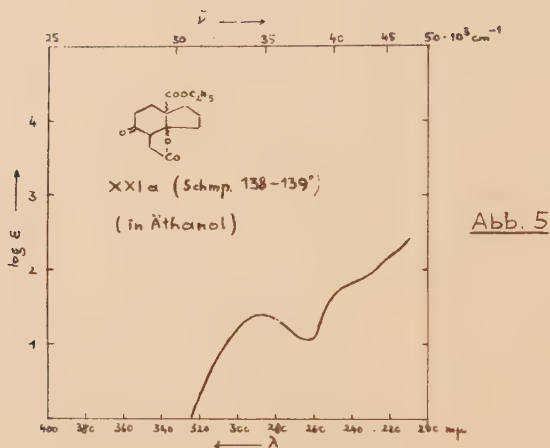


Abb. 5: UV-Absorptionsspektrum des 8-Carbäthoxy-9-hydroxy-hydrindanon-(5)-essigsäure-(4)-lactons (Isomeres vom Schmp. 138-139°) XXIa (vgl. S. 28, S. 30).

Abb. 6: UV-Absorptionsspektrum des 8-Carbäthoxy-9-hydroxy-hydrindanon-(5)-essigsäure-(4)-lactons (Isomeres vom Schmp. 107-108°) XXIb (vgl. S. 28, S. 30).

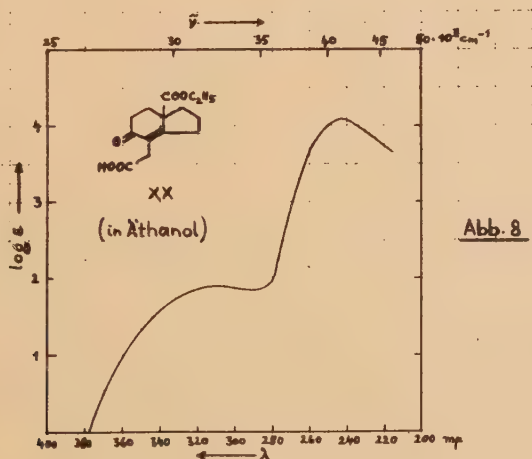
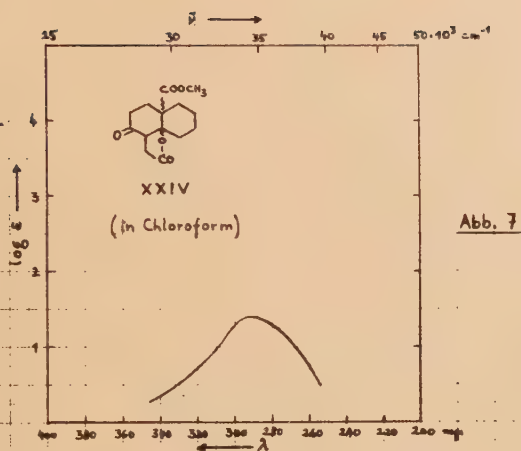


Abb. 7: UV-Absorptionsspektrum des 10-Carbomethoxy-9-hydroxy-decalon-(2)-essigsäure-(1)-lactons (XXIV) (vgl.S.28).

Abb. 8: UV-Absorptionsspektrum der 8-Carbäthoxy- $\Delta^{4,9}$ -tetrahydro-indanon-(5)-essigsäure-(4) (XX) (vgl.S.20,S.21).

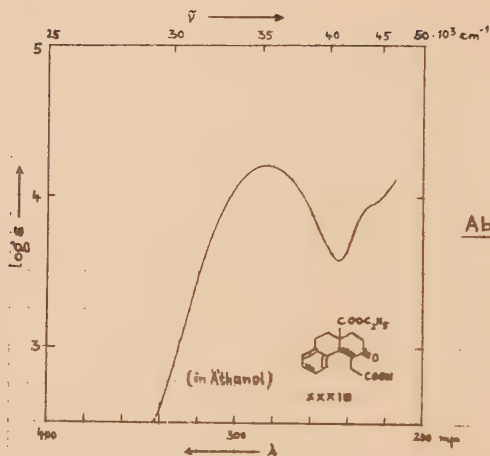


Abb. 9

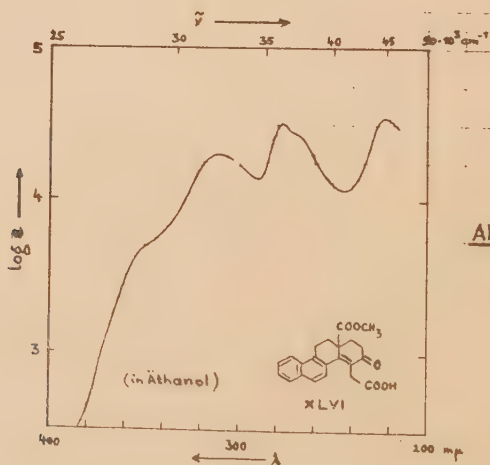


Abb. 10

Abb. 9: UV-Absorptionsspektrum der 3-Oxo-11-carbäthoxy-1,2,3,9,10,11-hexahydro-phenanthren-essigsäure-(4) (XXXIII) (vgl. S. 38)

Abb. 10: UV-Absorptionsspektrum der 2a-Carbomethoxy-5-Oxo-1,2,2a,3,4,5-hexahydro-chrysen-essigsäure-(6) (XLVI) (vgl. Tab. 2, S. 52; S. 53).

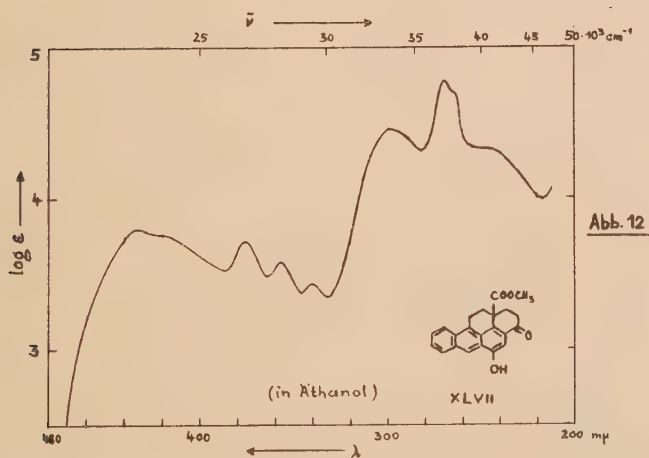
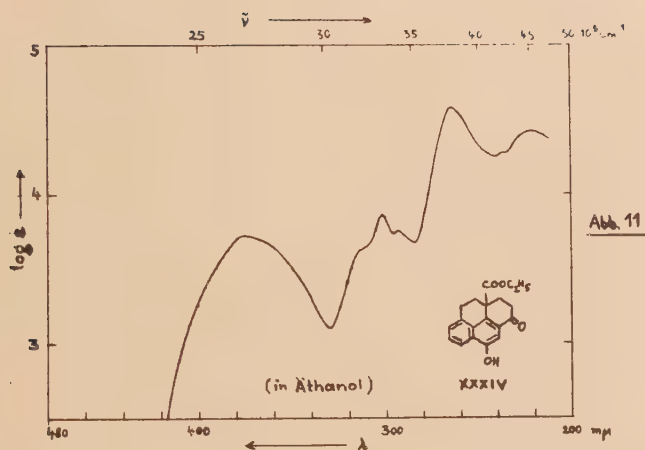


Abb.11: Absorptionsspektrum des 2a-Carbäthoxy-5-oxo-7-hydroxy-1,2,2a,3,4,5-hexahydro-pyrens (XXXIV) (vgl.Tab.1, S.41).

Abb.12: Absorptionsspektrum des 6-Hydroxy-8-oxo-10a-carbomethoxy-1,2,8,9,10,10a-hexahydro-3,4-benzpyrens (XLVII) (vgl.Tab.3,S.55)

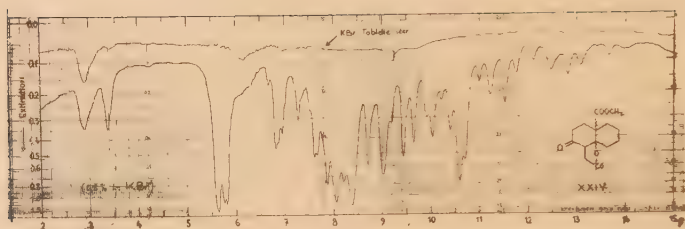


Abb.13: UR-Absorptionsspektrum des 10-Carbomethoxy-9-hydroxy-decalon-(2)-essigsäure-(1)-lactons (XXIV) (vgl.S.28-30).

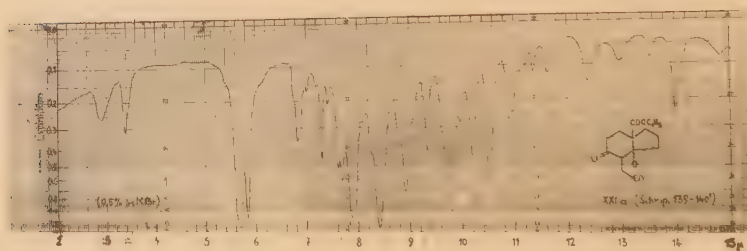


Abb.14: UR-Absorptionsspektrum des 8-Carbäthoxy-9-hydroxy-hydrindanon-(5)-essigsäure-(4)-lactons XXIa (vgl. S.28-30).

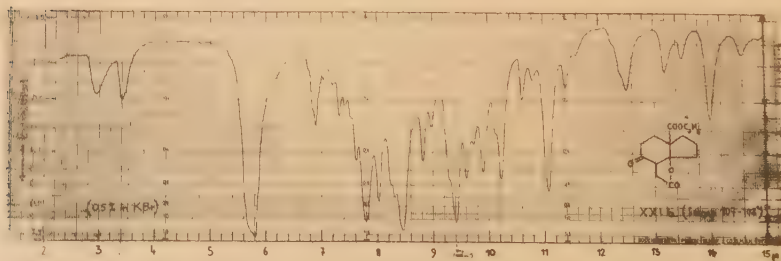


Abb.15: UR-Absorptionsspektrum des 8-Carbäthoxy-9-hydroxy-hydrindanon-(5)-essigsäure-(4)-lactons XXIb (vgl.S.28-30).

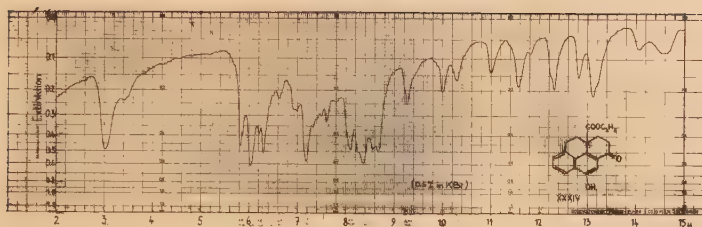


Abb.16: UR-Absorptionsspektrum des 2a-Carboäthoxy-5-oxo-7-hydroxy-1,2,2a,3,4,5-hexahydropyrens (XXXIV) (vgl.S.40).

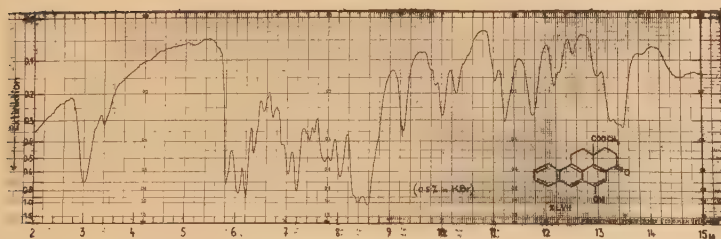
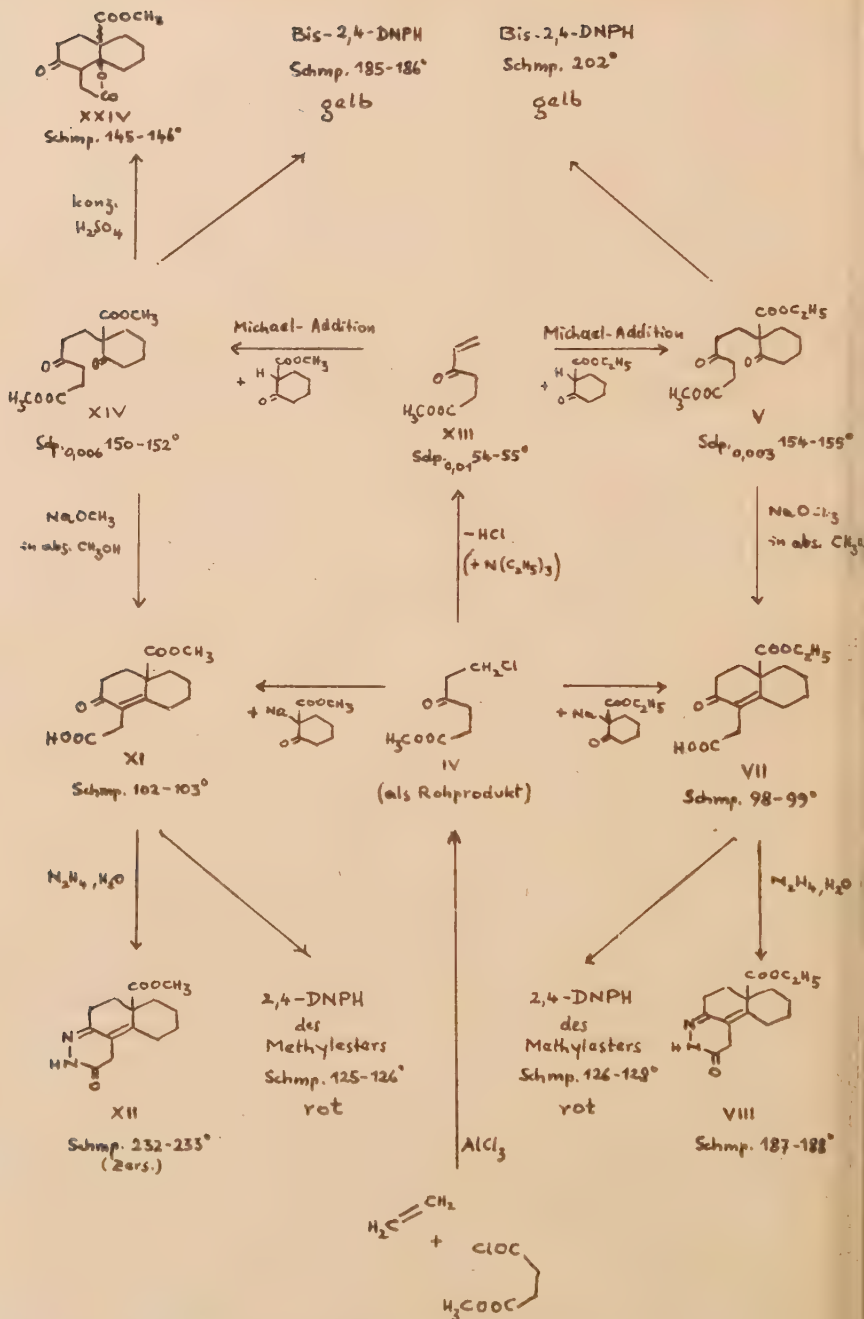
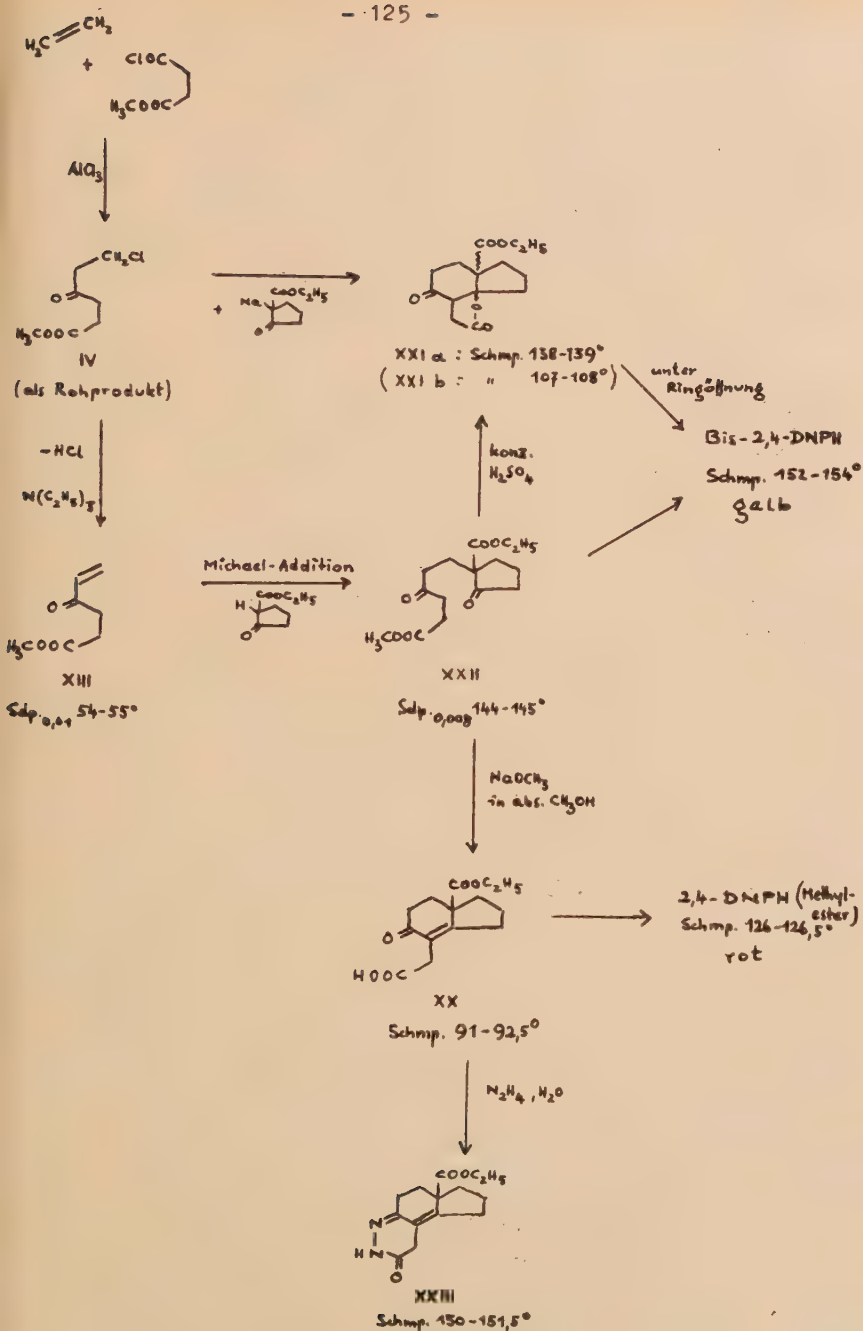


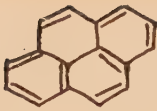
Abb.17: UR-Absorptionsspektrum des 6-Hydroxy-8-oxo-10a-carbo-methoxy-1,2,8,9,10,10a-hexahydro-3,4-benzpyrens (XLVII) (vgl.S.55).



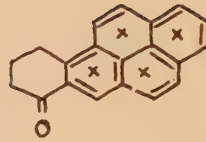
Tafel 1: Übersicht der Synthesewege und Derivate
der 10-Carbalkoxy- $\Delta^{1,9}$ -octalon-(2)-essigsäuren-(1).



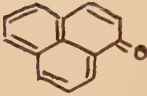
fel 2 : Übersicht der Synthesewege und Derivate
der 8-Carboäthoxy- $\Delta^{4,9}$ -tetrahydro-indanon-(5)-essigsäure(4).



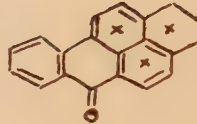
3 Stufen



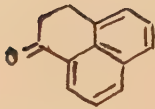
COOK und
HEWETT ^{62a)}
(1933)



3 Stufen

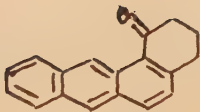


FIESER und
HERSHBERG ⁶²⁾
(1938)

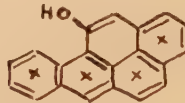


5 Stufen

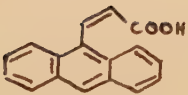
FIESER und
GATES ^{62c)}
(1940)



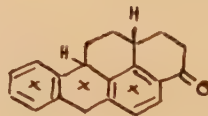
3 Stufen



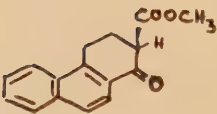
FIESER und
HEYMANN ^{62d)}
(1941)



6 Stufen

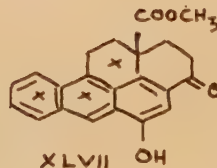


COOK, LUDWIG
und SCHOENT
(1950)



XLIV

3 Stufen



XLVII

Tafel 3: Übersicht der Synthesen des 3,4-Benzpyrens
unter dem Gesichtspunkt der Ringkombination.
(Die vorgegebenen Ringe sind durch Kreuzchen
gezeichnet.)

Literaturverzeichnis

- 1)(a) E.Buchta u. S. Dauner, Chem.Ber. 81, 251 (1948)
(b) E.Buchta, H.Galster u.F.Luther, Chem.Ber. 82, 126
(1949)
(c) E.Buchta, M.Klisch, S.Maier u. H.Bayer,
Liebigs Ann.Chem. 576,7 (1952)
(d) Dissertat. H.Schwabe, Erlangen 1952
(e) E.Buchta u. G.Wolfrum, Liebigs Ann.Chem. 598, 25
(1956)
(f) Dissertat. E.Penning, Erlangen 1956
(g) E.Buchta u. H. Ziener, Liebigs Ann.Chem. 601, 155
(1956)
(h) Diplomarb. H. Geistbeck, Erlangen 1955
- 2) H.R.Snyder, L.A.Brooks u. S.H. Shapiro, Organic
Syntheses, John Wiley & Sons, Inc., New York 1943,
Coll.Vol. 2, S.531
- 3) vgl.A.S.Dreiding u. A.J. Tomasewski, J.Amer.
chem.Soc. 77, 411
(1955)
- 4) Bull.Soc.Imp.Nat.Moscou 1908,1; C. 1910 I, 1335
- 5) E.M.McMahon, J.N.Roper, Jr., W.P. Utermohlen, Jr.,
R.H. Hasek, R.C.Harris u.J.H.Brant, J.Amer.chem.
Soc. 70, 2971 (1948)
- 6) R.B. Woodward, F. Sondheimer, D.Taub, K.Heusler
u. W.M. McLamore, J. Amer, chem. Soc. 74, 4223
(1952)
- 7) M.W. Bullock, J.A. Brockmann, Jr., E.L. Patterson,
J.V. Pierce, M.H.von Saltza, F.Sanders u. E.L.R.
Stokstad, J.Amer. chem.Soc. 76, 1828 (1954)
- 8) P.Wieland, H.Ueberwasser, G.Anner u. K.Miescher,
Helv.chim.Acta 36,376(1953)
- 9) P.Ruggli u.A.Maeder, Helv.chim. Acta 25, 943 (1942)

- 10) (a) K.Dimroth, Angew.Chem. 52, 545 (1939)
(b) R.B.Woodward, J.Amer.chem.Soc. 63, 1123 (1941)
(c) ebenda 64, 76 (1942)
(d) F.Korte, Angew. Chem. 63, 370 (1951)
- 11) (a) J.chem.Soc.(London) 1941, 815
(b) ebenda 1942, 486
(c) ebenda 1943, 565
(d) ebenda 1945, 432
- 12) vgl. L.F.Fieser u. M.Fieser, Natural Products,
Related to Phenanthrene, Reinhold Publishing Corp.
New York 1949, S.186
- 13) J.org. Chemistry 13, 317 (1948)
- 14) W.E. Bachmann, W. Cole u.A.L.Wilds, J.Amer.chem.
Soc. 62, 824 (1940)
- 15) Izvest.Akad. Nauk S.S.S.R., Otdel.Khim.Nauk 1952,
300; C.A. 47, 5364 a (1953)
- 16) Chem.Ber. 86, 939 (1953)
- 17) Bull.Soc. chim.France, Mém.[4] 3, 265 (1908)
- 18) E.E. Blaise u. M.Maire, Bull.Soc.chim. France,
Mém.[4] 3, 413; 268(1908); M.Maire, daselbst S.280
- 19) (a) W.S.Rapson, J.chem.Soc.(London) 1936, 1626
(b) H.Henecka, Chem.Ber. 82,112 (1949)
(c) A.L.Wilds u. R.G.Werth, J.org.Chemistry
17,1149(1952)
- 20) R.T.Arnold, O.C.Elmer u.R.M.Dodson, J.Amer.chem.
Soc. 72,4359 (1950)
- 21) E.E.Blaise u.M.Maire, Bull.Soc.chim.France, Mém.
[4] 3, 543 (1908)
- 22) J.Amer. chem.Soc. 65,469(1943)
- 23) P.S.Adamson, F.C.McQuillin, R.Robinson u.J.L.
Simonsen, J.chem.Soc. 1937, 1576
- 24) E.C.du Feu, F.J.McQuillin u.R.Robinson, J.chem.
Soc.(London) 1937,53

- 25) (a) D.A.Duff u.C.K.Ingold, J.chem.Soc.(London) 1934,92
(b) W.S.Rapson, daselbst 1936, 1626
(c) J.R.Nunn u.W.S.Rapson, daselbst 1949, 825
(d) V.Prelog u.M.Zimmermann, Helv.chim.Acta 32,2360
(1949)
- 26) A.L.Wilds, L.W.Beck, W.J.Close, C.Djerassi,
J.A.Johnson, Jr., T.L.Johnson u. C.H.Shunk,
J.Amer.chem.Soc.69, 1985 (1947)
- 27) P.Ramart-Lucas u.M.J.Hoch, Bull.Soc.chim.France,
Mém.1952, 422
- 27a) K.Miescher, Helv.chim.Acta 27, 1727 (1944)
J.Heer u. K.Miescher, daselbst 28, 156 (1945)
J.Heer, J.R.Billeter u.K.Miescher, daselbst 28,
991 (1945); K.Miescher, Exper. 5, 1 (1949)
- 27b) D.C.Roberts u.S.M. McElvain, J.Amer.chem.Soc.
59, 2007 (1937)
- 28) L.J.Bellamy, Ultrarotspektrum und chemische Konstitution,
Verlag von Dr.Dietrich Steinkopff,
Darmstadt 1955
- 29)(a) C.Djerassi, W.Frick, G.Rosenkranz u.F.Sondheimer,
J.Amer. chem.Soc. 75, 3496 (1953)
(b) G.E.Arth, G.I.Poos u.L.H. Sarett, daselbst
77,3834 (1955)
(c) D.R.Idler, S.W.Nicksic, D.R.Johnson, V.W.Meloche,
H.A.Schuette u.C.A.Baumann, daselbst 75, 1712
(1953)
- 30) Bull.Soc.chim.France, Mém. 1956, 1429
- 31) Organic Chemistry, John Wiley & Sons, Inc.,
New York 1953, Band III, S. 114
- 32) vgl. W.S.Johnson, J.W.Petersen u.W.P.Schneider,
J.Amer. chem.Soc. 69, 74 (1947)
- 33) Liebigs Ann.Chem. 158, 285(1871)
- 34) O.Kruber, Ber.dtsch.chem.Ges. 64, 84 (1931)

- 35) Chem. Ber. 86, 373 (1953)
- 36) (a) R.Weitzenböck, Mh.Chem. 34, 193 (1913)
(b) M.Freund u.K.Fleischer, Liebigs Ann.Chem. 402, 77 (1914);
vgl. auch M.Freund, Chemiker-Ztg. 61, 571(1912)
(Mitteilung ohne exper.Angaben)
(c) K.Fleischer u.E.Retze, Ber.dtsch.chem.Ges. 55, 3280(1923)
(d) J.von Braun u.E.Rath, Ber.dtsch.chem.Ges. 61, 956 (1928)
(e) J.W.Cook, J. chem.Soc.(London) 1934, 366
(f) G.Lock u.E.walter, Ber.dtsch.chem.Ges. 77, 286 (1944)
(g) N.N.Chatterjee, A.Bose u.H.B.Roy, J.Indian chem. Soc.24, 169(1947); C.A. 43, 2613 g (1949)
(h) w.Baker, J.F.W.McOmie u.J.M.Norman, Chem.and Ind. 1950, 77; J.chem.Soc.(London) 1951, 1114
(i) N.N.Saha u. P.Bagchi, Chem.and Ind.1954, 1537
(k) Z.Pelchowicz u.E.D.Bergmann, Bull.Research Council Israel 3, Nr.1/2, 91(1953); C.A. 1687i(1955)
- 37) Ringbezeichnung s.Schema XXIX, S.35
- 38) H.Dannenberg u.S.Läufer, Chem.Ber. 87, 745 (1954)
- 39) L.F.Fieser u.E.B.Hershberg, J.Amer.chem.Soc. 61, 1272(1939)
- 40) L.F.Fieser u.H.Heymann, J.Amer.chem.Soc. 63, 2333(1941)
- 41) L.P.Kuhn, J.Amer.chem.Soc. 74, 2492 (1952)
- 42) (a) R.A.Friedel, J.Amer.chem.Soc. 73, 2881(1951)
(b) N.D.Coggeshall, daselbst 69, 1620 (1947)
- 43) N.C.Melchior, J.Amer.chem.Soc. 71, 3647 (1949)
- 44) A.L.Green u. D.Hey, J.chem.Soc.(London) 1954, 4306
- 45) A.von Baeyer, Liebigs Ann.Chem. 140, 295 (1866)

- 46) E.Clar, Ber.dtsch.chem.Ges. 72, 1645 (1939);
Amer.Pat. 2 172 020
- 47) z.B.:D.J.Cram u.H.U.Daeniker, J.Amer.chem.Soc.
76, 2743 (1954),
geben 219 - 225⁰(Zers.)an.
- 48) Liebigs Ann.Chem. 351, 218 (1907)
- 49) Ber.dtsch.chem.Ges. 65, 1427(1932)
- 50) Hoppe-Seyler's Z.physiol. Chem. 230, 162 (1934)
- 51)(a) E.Bamberger u. M.Philip, Liebigs Ann.Chem.
240, 147 (1887)
- (b) M.Freund, Ber.dtsch.chem.Ges. 43, 2129 (1910)
- 52) J.chem.Soc.(London) 1933, 396
- 53) J.chem.Soc.(London) 1933, 398
- 54) P.Kotin u. H.L.Falk, Calif.Med.82, 19 (1955);
C.A. 49, 3395 g (1955)
- 55) P.Wedgwood, Water and Sanit.Engr. 2, 515 (1952);
C.A. 48, 2300i(1954)
- 56)(a) R.L.Cooper, A.J.Lindsey u.R.E.Waller, Chem.and
Ind. 1954, 1418
- (b) R.L.Cooper u. A.J.Lindsey, Brit.J.Cancer 9,304
(1955); C.A. 49,15 181 d (1955)
- 57) G.Barry, J.W.Cook, G.A.D. Haslewood, C.L.Hewett,
I.Hieger u.E.L.Kennaway, Proc. Roy.Soc.London (B)
117, 318 (1935);
Ztrbl.1935 II, 867
- 58) A. Windaus u.S.Rennhak, Hoppe-Seyler's Z.physiol.
Chem. 249, 256 (1937)
- 59) J.W.Cook u. R.Schoental, Brit.J.Cancer 6,400(1952);
C.A. 47, 7088 g (1953)
- 60)(a) I.Berenblum u.R.Schoental, Cancer Res. 3,145(1943);
C.A. 37, 5479³(1943)
- (b) I.Berenblum, D.Crowfoot, E.R.Holiday u.R.Schoental,
ebenda 151(1943); C.A.37, 5479/5 (1943)
- (c) I.Berenblum, R.Schoental, E.R.Holiday u.E.M.Jope,
ebenda 6, 699(1946); C.A.41, 7529 f (1947)

- 60)(d) J.W.Cook, R.S.Ludwiczak u.R.Schoental, J.chem.Soc.
(London) 1950, 1112
- 61) Brit.J.Cancer 8,554 (1954);
C.A. 49, 5660 e (1955)
- 62)(a) J.W.Cook u.C.L.Hewett, J.chem.Soc.(London) 1933, 398
(b) L.F.Fieser u.E.B.Hershberg, J.Amer.chem.Soc. 60,
1658 (1938)
(c) L.F.Fieser u.M.D.Gates, Jr., ebenda 62, 2335(1940)
(d) L.F.Fieser u.H.Heymann, ebenda 63, 2333 (1941)
(e) J.W.Cook, R.S. Ludwiczak u.R.Schoental, J.chem.Soc.
(London) 1950, 1112
- 63) W.E.Bachmann u.A.L.Wilds, J.Amer.chem.Soc.
62, 2084 (1940)
- 64) E.Clar, Ber.dtsch.chem.Ges. 69, 607 (1936);
Chem.Ber. 82, 495 (1949)
- 65) E.Clar, Aromatische Kohlenwasserstoffe, Springer-
Verlag, Berlin, Göttingen, Heidelberg 1952, S.403
- 66) Izvest.Akad.Nauk S.S.S.R., Otdel.Khim.Nauk 1952,300;
C.A. 46, 5365 e (1953)
- 67) K.Alder, Methoden der Diensynthese, Hdbch.d.biolog.
Arbeitsmethoden, Abt.I, Teil 2, 2.Hälfte, Band II,
Verlag Urban u.Schwarzenberg, Berlin u.Wien 1933,
S.3171
- 68) O.Diels u.K.Alder, Liebigs Ann.Chem.486, 211 (1931)
- 69) S.M.Scherlin, A.J.Berlin, T.A. Sserebrennikowa u.
F.E.Rabinowitsch, Chem.J.Ser.A.J.allg.Chem. 8(70),
7(1938);C.1939 I, 1969
- 70) Ber. dtsch.chem.Ges. 76, 183(1943)
- 71) H.Stetter, B.Schäfer u.H.Spangenberg, Chem.Ber.
89, 1620(1956)
- 72) Zhur.Obshchei Kim.23, 1703 (1953); CA. 48, 13667h
(1954)

- 73) U.S.Pat. 2 577 208; C.A.46, 6143 e (1952)
Brit.Pat.671 732; C.A.46, 8147 a (1952)
vgl.auch U.S. Pat. 2 562 393; C.A. 46, 2566 i
(1952)
- 74) J.Amer.chem.Soc.73, 752 (1951)
- 75)(a) Q.F.Soper, W.F.Buting, J.E.Cochran, Jr. u.
A.Pohland, J.Amer, chem.Soc.76, 4109(1954)
(b) L.J.Reed u.Ching-I Niu, ebenda 77, 416(1955)
- 76) J.org.Chemistry 21, 644 (1956)
- 77) Die Reagenzlösung, die zur Darstellung sämtlicher
2,4-Dinitro-phenylhydrazone in der vorliegenden
Arbeit verwendet wurde, wird wie folgt hergestellt:
6,4 g 2,4-Dinitro-phenylhydrazin werden in 250 ccm
Methanol gelöst, welches vorher mit 15 ccm konz.
Schwefelsäure versetzt wurde. Diese Lösung ist mona-
telang haltbar.
- 78) U.Schied u.H.Reinwein, Z.Naturforschg. 7b, 270 (1952);
U.Schied, daselbst 8b, 66 (1953)

L e b e n s l a u f

Am 7. April 1931 wurde ich, Willi B a y e r , als Sohn des Polizeimeisters Georg B a y e r und seiner Ehefrau Maria, geb. D e t i g , in Nürnberg geboren. Dort besuchte ich von 1937 bis 1941 die Volksschule und anschließend die Oberrealschule an der Wölckernstraße, die ich im Juni 1950 mit dem Reifezeugnis verließ. Im Wintersemester 1950/51 begann ich das Studium der Chemie an der Universität Erlangen, wo ich am 10. Dezember 1953 die Diplomchemiker-Vorprüfung und am 5. Dezember 1955 die Diplomchemiker-Hauptprüfung ablegte. Seit dieser Zeit war ich mit der Anfertigung der vorliegenden Arbeit beschäftigt.

